



Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Fotoenvelhecimento: Prevenção e Tratamento

Marina Sofia Sousa Pinto

**Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas**

2014



Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia

Fotoenvelhecimento: Prevenção e Tratamento

Marina Sofia Sousa Pinto

**Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas**

Orientação

Professora Doutora Custódia Fonseca

Coorientação

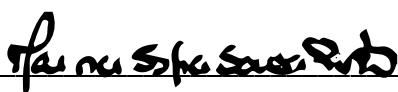
Professora Doutora Tânia Nascimento

2014

Fotoenvelhecimento: Prevenção e Tratamento

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.



(Marina Sofia Sousa Pinto)

Copyright©2014 Marina Sofia Sousa Pinto. Todos os direitos reservados.

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Living on the edge.

Agradecimentos

Aos meus pais, pelo carinho, pelo enorme esforço e porque sem eles nada disto seria possível, o meu mais especial agradecimento.

Aos meus amigos, em especial à Sininho, à Joana, ao Ricardo e ao Charneca por todo o companheirismo durante o curso, pela entreaajuda, pelos muitos bons momentos e pela verdadeira amizade.

À Feminis Ferventis, a minha segunda família, o meu porto de abrigo quando tudo pareceu mais difícil, pelo companheirismo, pelo que me ensinou, por todos os bons momentos e pelas imensas alegrias.

Por fim, e não menos importante, às minhas orientadoras, Professora Custódia Fonseca e Professora Tânia Nascimento, pela disponibilidade e pelo apoio na realização da dissertação.

A todos, o meu muito obrigada.

Resumo

O fotoenvelhecimento é um processo sistemático degenerativo que envolve a pele e o seu sistema de suporte. É um processo cumulativo e depende principalmente do grau de exposição ao sol e pigmentação da pele, sendo a radiação ultravioleta (UV) do sol o principal factor ambiental que provoca o envelhecimento da pele humana. Esta radiação invoca uma sequência complexa de respostas moleculares específicas que provocam danos no tecido conjuntivo.

A pele fotoenvelhecida tem como características a perda da elasticidade, manchas escuras ou claras, rugas finas e profundas e a alteração da superfície da pele, que se pode apresentar mais áspera, ressecada e descamativa. Há também um aumento do desenvolvimento de neoplasias benignas e malignas na pele como consequência do fotoenvelhecimento.

A prevenção deve ser iniciada desde muito cedo devendo ser tomadas várias medidas, sendo uma das principais a proteção solar. A pele necessita ainda de alguns cuidados diários como a limpeza e a hidratação, que são essenciais na prevenção. Nesta vertente, estão a ser descobertos cada vez mais princípios ativos que atuam na prevenção e também no tratamento. É de notar que quando se fala em tratamento, neste caso, este apenas consiste em reduzir a longo ou médio prazo os sinais do fotoenvelhecimento, não a reverter o processo.

Esta monografia tem então como objetivo identificar as causas do fotoenvelhecimento e dos processos que acontecem na pele devido às agressões causadas pela radiação UV, bem como conhecer os princípios ativos utilizados tanto para a prevenção como para o tratamento do fotoenvelhecimento. As vitaminas C e E, o β -caroteno, os polifenóis do chá verde, a CoQ10, os retinóides e os AHA são alguns desses princípios ativos.

Palavras-chave: fotoenvelhecimento, pele, prevenção, princípios ativos, radiação ultravioleta, tratamento.

Abstract

Photoaging is a systematic, degenerative process that involves the skin and its supporting system. It is a cumulative process depending especially on the degree of sun exposure and skin pigmentation. Ultraviolet radiation (UV) from the sun is the main environmental factor that causes aging of human skin, triggering a complex sequence of specific molecular responses that cause tissue damage.

The photoaged skin presents characteristics like loss of elasticity, dark or light spots, fine and deep wrinkles and changes of the skin surface, which may present rough, dry and scaly, in several degrees. There is also an increase in the development of benign and malignant neoplasms in the skin as a result of photoaging. The treatment, in this context, consists in reducing the effects of photoaging in medium to long term.

Preventive measures must be taken as soon as possible, being solar protection the principal one. The skin needs, however, some daily care such as cleansing and hydration, which help in prevention. In this area, new active compounds are in development, with effects both in prevention and treatment.

The objective of this dissertation is to identify the causes of photoaging and processes that occur in the skin due to the aggressions caused by UV radiation as well as knowing the active ingredients used both for prevention and for the treatment of photoaging. Vitamins C and E, β -carotene, polyphenols from green tea, CoQ10, retinoids and AHA are some of these active ingredients.

Keywords: active ingredients, photoaging, prevention, skin, treatment, ultraviolet radiation.

Índice

Índice de figuras.....	X
Índice de tabelas.....	XI
Lista de abreviaturas.....	XII
1. Introdução	1
2. Objetivos.....	3
2.1 Objetivo geral.....	3
2.2 Objetivos específicos	3
3. Metodologia	4
4. A pele	5
4.1 Envelhecimento cutâneo	6
4.1.1 Mecanismos do envelhecimento cutâneo	8
5. Fotoenvelhecimento.....	11
5.1 Efeitos da radiação ultravioleta (UVR) nas células e tecidos.....	11
5.1.1 Radiação UVA	12
5.1.2 Radiação UVB.....	12
5.1.3 Radiação UVC.....	13
5.2 Mecanismos de defesa natural da pele	13
5.2.1 Espessamento da camada córnea	14
5.2.2 Produção de melanina	14
5.2.3 Sudorese	16
5.2.4 Ativação de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos	16
5.2.5 Mecanismos de reparação do DNA	18
5.3 Sinais clínicos do fotoenvelhecimento	18

6.	Prevenção do fotoenvelhecimento	20
6.1	Fotoproteção	21
6.1.1	Fotoproteção externa.....	21
6.1.2	Protetores solares	23
6.2	Antioxidantes	31
6.2.1	Vitaminas	31
6.2.2	Polifenóis	32
6.2.3	Carotenóides	35
6.2.4	Outras substâncias antioxidantes.....	36
7.	Tratamento do fotoenvelhecimento	40
7.1	Nutricosméticos	40
7.2	Cosméticos e Cosmecêuticos.....	44
7.3	Tratamentos estéticos - breve abordagem	47
8.	Conclusão.....	49

Índice de figuras

Figura 5.1- Estrutura da pele.....	5
Figura 5.2- Envelhecimento intrínseco (coxas) vs. Envelhecimento extrínseco (mãos).....	8

Índice de tabelas

Tabela 1.1- Classificação do tipo de pele segundo Fitzpatrick.....	15
Tabela 1.2- Classificação dos tipos de envelhecimento de acordo com Glogau.....	19
Tabela 7.1- Formas galénicas mais utilizadas na fotoproteção e as suas características.....	24
Tabela 1.3- Sistema da Comissão Europeia para a rotulagem do FPS.....	29

Lista de abreviaturas

6-4PPs	6-4 fotoprodutos
AHA	Alfa hidroxiácidos
ALA	Ácido alfa-lipóico
AP1	Ativador da proteína 1
BB	Bálsamo de beleza
BEMT	Bis-etilhexiloxifenol metoxi-feniltriazina
Cafeína-BS	Benzoato sódico de cafeína
CC	Corretor do tom
CoQ10	Coenzima Q10
COX-2	Ciclo-oxigenase 2
CPDs	Dímeros de ciclobutano-pirimidina
DD	Defesa diária
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EGCG	Galhato de epigallocatequina
FPS	Fator de proteção solar
FPU	Fator de proteção à radiação ultravioleta
GTPP	Polifenóis do chá verde
MMPs	Metaloproteinases da membrana
MnSOD	Manganês superóxidodismutase
NF-kB	Fator de transcrição nuclear kB
OMS	Organização Mundial de Saúde

PABA	Ácido para-aminobenzóico
PMT	Peroxidação mediada por α -tocoferol
PPD	Persistent Pigment Darkning
PySer	N-(4-piridoxilmetileno)-L-serina
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SOD	Superóxidodismutase
UCA	Ácido urocânico
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
UVA1	Ultravioleta A1
UVA2	Ultravioleta A2
UVB	Ultravioleta B
UVC	Ultravioleta C
λ	Comprimento de onda
μm	Micrómetro
nm	Nanómetro

1. Introdução

Atualmente um dos conceitos de beleza mais procurados pela maioria das pessoas é o de uma pele jovem sem manchas ou rugas, no entanto este vai contra o conceito de uma pele bronzeada como sinal de saúde e beleza, em que o sol é associado a momentos de prazer. Antigamente a pele branca era o ideal de beleza pois o bronzeado era associado ao trabalho braçal e, por isso, os membros da monarquia possuíam uma pele branca e eram vistos como a elite de “sangue azul” sendo mesmo o pó-de-arroz utilizado para deixar a pele mais clara. Após os anos 50, a pele bronzeada virou sinónimo de beleza. Do ponto de vista médico, uma pele bronzeada indica apenas que o nosso organismo está a tentar proteger-se dos raios solares prejudiciais.^[1,2]

Com o avanço da idade, a pele começa a sofrer alterações que modificam gradativamente o seu aspecto. Ao contrário de outros órgãos, a pele, por estar em contacto direto com o meio ambiente, sofre envelhecimento como uma sequência de danos ambientais. O principal fator ambiental que provoca o envelhecimento da pele humana é a radiação UV do sol e, os efeitos a longo prazo da exposição repetida a esta radiação, são referidos como fotoenvelhecimento. Enquanto somos jovens, a pele possui mecanismos que corrigem o dano causado pelo sol, não permitindo o surgimento das alterações causadas pelo sol. No entanto, este é um processo cumulativo e, mais tarde, como os mecanismos de defesa não conseguem mais reverter os danos causados à pele, começam a surgir os sinais do envelhecimento. Ao contrário do envelhecimento cronológico, que depende da passagem do tempo, o fotoenvelhecimento vai depender de vários factores, entre os quais: tipo de pele, frequência e duração da exposição solar no decorrer da vida e da predisposição individual.^[3,4,5]

As pessoas que vivem em climas ensolarados, têm estilo de vida ao ar livre e são levemente pigmentadas, vão sofrer um maior grau de fotoenvelhecimento. A

exposição contínua à radiação UV conduz a numerosas complicações, que se traduzem em danos na pele e até mesmo em cancro cutâneo. A pele danificada por esta radiação caracteriza-se por alterações distintas na composição da matriz extracelular dérmica, resultando em falta de elasticidade na pele, aspereza, surgimento de rugas e manchas, principalmente nas áreas mais expostas diariamente ao sol como o rosto, pescoço, peito e mãos, e ainda mudanças histológicas que incluem o aumento da espessura da epiderme e alterações no tecido conjuntivo.⁶

A melhor conduta para evitar todos estes danos é a prevenção, sendo esta o melhor investimento para a saúde e beleza da nossa pele. Várias estratégias são possíveis para sustentação da pele em defesa contra influências ambientais prejudiciais, particularmente a exposição solar. O uso de determinados produtos cosméticos e cosmeceúticos, de nutricosméticos, suplementos alimentares com ação na pele, associado a procedimentos estéticos, auxilia na prevenção e combate ao fotoenvelhecimento.

Numa abordagem inicial, esta dissertação pretende elucidar o leitor acerca dos mecanismos envolvidos no envelhecimento da pele, mais propriamente no fotoenvelhecimento, e ainda dos seus mecanismos de defesa naturais. Na fase posterior e final, o trabalho será dedicado às medidas preventivas que podem ser tomadas e às possíveis formas de tratamento existentes para o fotoenvelhecimento.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral desta dissertação foi identificar as causas do fotoenvelhecimento e os processos que ocorrem na pele como consequência deste processo de envelhecimento, e enfatizar os principais métodos de prevenção e tratamento.

2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos deste trabalho foram:

- Identificar os mecanismos de envelhecimento cutâneo;
- Identificar as causas que levam ao fotoenvelhecimento, bem como descrever os processos que ocorrem na pele como consequência deste tipo de envelhecimento;
- Identificar os sinais clínicos do fotoenvelhecimento;
- Descrever os princípios ativos e métodos utilizados tanto na prevenção como no tratamento do fotoenvelhecimento.

3. Metodologia

Foi realizada uma pesquisa em bases de trabalhos científicos como o PubMed e o Science Direct, por meio das seguintes palavras-chave: *photoaging*, *skin aging*, *photoaging prevention*, *photoaging treatment*, *photoprotection*, *nutricosmetics*, *ultraviolet and skin aging* e *antioxidants*. Foram seleccionados os artigos que mais se adequavam ao tema em questão.

Além desta pesquisa em bases de dados científicas, foi também realizada uma pesquisa no motor de busca Google, com palavras-chave tanto em português como em inglês e foram seleccionados alguns *sites*, que continham informação científica adequada, bem como livros online.

4. A pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e determina o seu limite com o meio externo. Corresponde a 16% do peso corporal e exerce diversas funções como: regulação térmica, controlo do fluxo sanguíneo, proteção contra diversos agentes do meio ambiente e funções sensoriais (calor, frio, pressão, dor e tato). A pele é um órgão vital e, sem ela, a sobrevivência seria impossível. Mantém produtos químicos e nutrientes vitais do corpo, proporcionando uma barreira contra a entrada de substâncias perigosas no corpo e, proporciona ainda, um escudo contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta emitida pelo sol.⁷

É formada por três camadas: epiderme, derme e hipoderme, da mais externa para a mais profunda, respectivamente. Na figura 5.1 está representada a estrutura da pele.

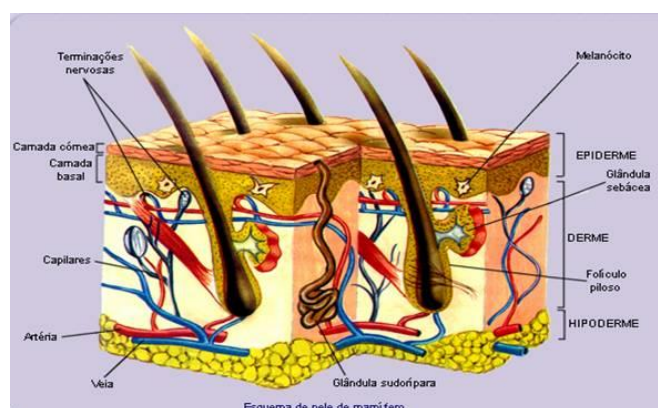


Figura 4.1- Estrutura da pele⁷⁵

A epiderme, camada mais externa da pele, resistente e relativamente fina é um tecido composto por células epiteliais, os queratinócitos. Estes são produzidos na camada mais inferior da epiderme (camada basal ou germinativa) e na sua evolução em direção à superfície sofrem processo de queratinização, que dá origem à camada córnea, composta basicamente por queratina, uma proteína responsável pela impermeabilização da pele. A renovação celular constante da epiderme faz com que as células da camada córnea sejam gradativamente eliminadas e substituídas por outras.

A epiderme contém na camada basal células chamadas melanócitos que produzem o pigmento melanina, um dos principais contribuintes para a cor da pele. A função primária da melanina, no entanto, é a de filtrar a radiação ultravioleta da luz solar que danifica o DNA. Além dos queratinócitos e dos melanócitos, a epiderme possui ainda células de Langerhans que fazem parte do sistema imunitário, e que desempenham um papel importante no desenvolvimento de alergias da pele.⁷

A derme, camada localizada entre a epiderme e a hipoderme, é responsável pela resistência e elasticidade da pele. É constituída por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e linfáticos, nervos e terminações nervosas, glândulas sudoríparas e sebáceas e folículos pilosos. A faixa na qual a epiderme e a derme se unem é chamada de junção dermoepidérmica. Nesta área, a epiderme projeta-se formando as cristas epidérmicas. Estas aumentam a superfície de contacto entre as 2 camadas, facilitando a nutrição das células epidérmicas pelos vasos sanguíneos da derme.^[5,7]

A hipoderme, também chamada de tecido celular subcutâneo, é a porção mais profunda da pele. É composta por feixes de tecido conjuntivo que envolvem células gordurosas (adipócitos) e formam lobos de gordura. Esta camada oferece isolamento contra o frio e o calor e a sua estrutura fornece ainda proteção contra traumas físicos, além de ser um local de armazenamento de energia.⁷

4.1 Envelhecimento cutâneo

À medida que vamos envelhecendo verificam-se alterações bioquímicas, histológicas e fisiológicas que comprometem a integridade da pele. Durante toda a vida, a pele vai sofrer mudanças na aparência e estrutura, não só devido a processos cronológicos ou intrínsecos, mas também devido a vários fatores externos ou extrínsecos. O envelhecimento da pele é um processo complexo, determinado tanto pela herança genética bem como por fatores ambientais.

O envelhecimento intrínseco acompanha o processo também ocorrido com outros órgãos diante da degeneração natural do corpo, causada pelo passar dos anos, sem a

interferência de agentes externos e equivale ao envelhecimento de todos os órgãos, inclusive a pele. Tem início a partir dos 20 anos e acentua-se com a entrada na menopausa (ou andropausa), devido à modificação do balanço hormonal onde as hormonas que têm ação na manutenção da densidade, tonicidade, firmeza e elasticidade cutânea diminuem. A força da gravidade a que estamos sujeitos, a repetição constante de movimentos devido à contração muscular da expressão facial, bem como a pressão constante sobre a pele, como sucede por exemplo a dormir, aceleram o envelhecimento intrínseco. ^[5,8,9]

O envelhecimento extrínseco, também conhecido como fotoenvelhecimento, é provocado principalmente pela exposição ao sol, que tem efeito cumulativo e potencializa o aparecimento de rugas e manchas. Contudo, além da exposição solar, estão associados a este tipo de envelhecimento fatores como o tabaco, *stress*, poluição, condições climáticas, dieta pouco equilibrada e pobre em antioxidantes e os maus hábitos de sono. Estes fatores conduzem a um agravamento acentuado do envelhecimento biológico, pois contribuem para a produção de radicais livres que têm um efeito tóxico e destabilizam as moléculas do organismo, implicando alteração da atividade celular. As células, as proteínas bem como os componentes extracelulares como o ácido hialurónico da pele são frequentemente alvo da ação dos radicais livres, sofrendo assim a pele alterações morfológicas. ¹⁰

A pele fotoenvelhecida difere significativamente da pele que enfrentou apenas o envelhecimento intrínseco. Enquanto uma pele envelhecida pela passagem do tempo apresenta textura mais lisa, ligeiramente atrofiada, com rugas discretas e sem manchas, a pele que sofreu envelhecimento extrínseco apresenta-se áspera e espessa, com manchas e rugas acentuadas. ¹¹

A figura 5.2 apresenta a diferença entre a pele de um local do corpo que apenas sofreu envelhecimento intrínseco, as coxas, e uma zona que sofreu envelhecimento extrínseco, as mãos.



Figura 4.2- Envelhecimento intrínseco (coxas) vs. Envelhecimento extrínseco (mãos)⁵

4.1.1 Mecanismos do envelhecimento cutâneo

O envelhecimento cutâneo é um evento programado e há dois importantes sinais que o caracterizam: a perda da capacidade das células de se reproduzirem e a morte das células que compõem a pele. De entre os mecanismos envolvidos no envelhecimento estão:

- **Encurtamento e rutura dos telómeros.** A epiderme está em constante renovação e este processo só é possível pois a sua camada basal é um dos poucos tecidos que expressa a telomerase, uma enzima ribonucleoproteica que pode impedir o encurtamento dos telómeros. Os telómeros são pares de bases repetidas de DNA na porção final dos cromossomas que os protegem da degradação, não se replicam nas mitoses e assim vão sofrendo encurtamento progressivo culminando na sua rutura. A atividade da telomerase é reduzida com o avanço da idade e além disso esta enzima não se expressa nos fibroblastos que, portanto têm um período de vida limitado.¹²
- **Redução no número de fibroblastos** e destruição de estruturas importantes como colagénio, elastina e fibronectina. As fibras colágenas conferem à derme integridade estrutural e mecânica enquanto a elastina confere a propriedade elástica à pele. A fibronectina é capaz de contrair e organizar o tecido conjuntivo, promover adesão celular em eventual processo de cicatrização, reepitelização e é ainda a principal responsável pela integridade da junção dermoepidérmica. Com o envelhecimento a fibronectina que se encontra nesta

junção diminui significativamente em quantidade e qualidade e faz com que esta seja um dos principais marcadores dermoepidérmicos do envelhecimento. A pele perde então elasticidade e torna-se mais fina e flácida, passa a apresentar rugas finas na superfície, e é acometida também pela atrofia. ^[11,13]

- **Redução drástica das capacidades do sistema imunológico.** Há diminuição do número das células de Langerhans da pele, defeitos nas células T de memória, diminuição na resposta proliferativa de linfócitos e redução da capacidade do organismo de produzir anticorpos. ¹³
- **Geração de espécies reativas de oxigênio.** Mecanismo celular normal, a nível das mitocôndrias, que gera continuamente espécies reativas de oxigênio (ROS), também chamadas radicais livres e que têm um potencial lesivo para as células. Apesar das células terem mecanismos de defesa enzimáticos e não enzimáticos contra estes radicais livres, um desequilíbrio neste mecanismo de defesa (aumento da formação e/ou diminuição na neutralização) pode levar a lesões celulares. ¹⁴
- **Radiações UV, promovendo:**
 - Stress oxidativo que leva a mutações genéticas no DNA, defeitos e alterações funcionais nas proteínas e peroxidação lipídica das membranas celulares, influenciando assim a sua permeabilidade. ¹³
 - Ativação das metaloproteinases da membrana (MMPs). As espécies reativas de oxigênio ativam quinases, que aumentam a expressão e por sua vez, ativam fatores de transcrição como a proteína 1 (AP1) e o fator kB de transcrição nuclear (NF-kB). A AP1 ativada estimula a transcrição de genes de enzimas desintegradoras da matriz, as metaloproteinases. Estas enzimas são capazes de atacar a maioria das proteínas da matriz extracelular, como por exemplo o colagénio e a elastina, degradando a sua integridade e consequentemente causando alterações na derme. Com a degradação do colagénio por estas enzimas há formação de rugas. ^[13,15,16]

- Redução na síntese de colagénio. O ataque das radiações UV a estruturas epidérmicas, queratinócitos e fibroblastos induzem a activação de recetores de superfície que transmitem um sinal capaz de causar mudanças moleculares, que levam à destruição de colagénio e parada de sintetização de novo colagénio.¹³

5. Fotoenvelhecimento

O processo de fotoenvelhecimento está intimamente associado com a ação de agentes de natureza física e química sobre a pele, pois esta serve como interface do organismo vivo com o meio ambiente. De entre esses agentes, e como já foi referido anteriormente, merecem grande destaque as radiações UV.¹⁷

5.1 Efeitos da radiação ultravioleta (UVR) nas células e tecidos

A luz solar é composta por um espectro contínuo de radiação eletromagnética que apresenta divisão e denominação em concordância com o intervalo do comprimento de onda(λ): radiação UV (100-400nm), visível (400-780nm) e infravermelho (>780nm). Desta radiação que atinge a superfície terrestre 56% corresponde à radiação de infravermelho, 39% à radiação do visível e os restantes 5% à radiação UV. A radiação UV é a componente da luz solar que tem o maior efeito sobre a pele. Pode dividir-se em três categorias de acordo com os comprimentos de onda, ou seja, onda longa UVA (320 - 400nm), onda média UVB (290 – 320nm) e onda curta UVC (100-290nm). A radiação UVA por sua vez é classificada em UVA1 (340-400nm) e UVA2 (320-340nm).¹⁸

A camada de ozono absorve eficazmente a radiação UV com comprimentos de onda até cerca de 310nm, sendo assim, toda a radiação UVC absorvida e ainda a maioria da UVB (cerca de 95%). A radiação UVA não é absorvida por estar compreendida num comprimento de onda superior. Contudo, devido aos efeitos da poluição ambiental, a camada de ozono tem vindo a sofrer danos, e a percentagem de radiação UVB que atinge a superfície da terra tem vindo a aumentar. Os efeitos da radiação ultravioleta na pele estão relacionados com a intensidade e duração à exposição desta radiação. A acção cumulativa da exposição da pele desprotegida a estes raios, provoca um processo complexo associado a reacções químicas e morfológicas. Os danos incluem não só queimaduras dolorosas, mas também os cancros de pele, rugas e outras

mudanças associadas com o envelhecimento da pele, reações alérgicas e mesmo o agravamento de algumas doenças de pele.^[18,19]

5.1.1 Radiação UVA

A radiação UVA representa mais de 90% da radiação solar que nos atinge, é a menos energética e por isso tem um efeito direto menor sobre o DNA. Todavia, devido ao facto de ser uma radiação de onda longa, penetra mais profundamente na pele e atinge queratinócitos da epiderme e fibroblastos da derme, desempenhando o papel mais importante no fotoenvelhecimento da pele.¹⁶

Comparativamente à radiação UVB, esta é cerca de 1000 vezes mais eficaz na produção de um bronzeamento imediato, resultado de um escurecimento da melanina da epiderme. A exposição intensa e prolongada a esta radiação pode queimar a pele sensível e ainda danificar estruturas subjacentes à derme, resultando na flacidez da pele e supressão de algumas funções imunológicas. Este tipo de radiação induz processos oxidativos e são gerados radicais livres, que podem causar danos a proteínas celulares, lípidos e outros componentes da membrana celular. As lesões por UVA tendem a causar necrose de células endoteliais, danificando assim os vasos sanguíneos dérmicos. Pode ainda causar dano estrutural no DNA, comprometer o sistema imunológico, reduzindo por exemplo o número de células de Langerhans e aumentando a quantidade de células inflamatórias na derme e conduzir ao cancro. Esta radiação tem sido associada a 67% dos melanomas malignos.²⁰

5.1.2 Radiação UVB

A radiação UVB representa uma minoria da na percentagem de radiação UV, sendo apenas de 5%, mas ainda assim o elemento mais ativo da luz solar. Esta é 1000 vezes mais capaz que a radiação UVA de causar queimaduras solares e atua principalmente

na camada basal da epiderme da pele. Ao contrário da radiação UVA, a sua principal ação é a indução direta de dano ao DNA. Estes raios são absorvidos pelo DNA e provocam a sua mutação na maioria das vezes, por meio da formação de fotoprodutos diméricos próximos a bases pirimidínicas. São portanto considerados como sendo responsáveis pela indução de cancro da pele não-melanoma (carcinoma das células escamosas e basais).^[16,20]

Os raios UVB provocam também a formação de radicais livres e induzem a uma diminuição significativa dos antioxidantes da pele, dificultando assim a capacidade defensiva da pele contra as espécies reativas geradas após a exposição à radiação solar.²⁰

5.1.3 Radiação UVC

A radiação UVC é a mais energética e é altamente perigosa para todas as formas de vida. É altamente mutagénica e tóxica e é absorvida pelas proteínas e ácidos nucleicos. Mesmo com uma curta exposição esta causa danos muito extensos na pele. Contudo, esta radiação é completamente absorvida pelo oxigénio molecular e pelo ozono na atmosfera e, por isso, esta radiação não atinge a superfície terrestre.¹⁹

5.2 Mecanismos de defesa natural da pele

A pele sofre certas alterações quando exposta à radiação UV para se proteger contra danos. Se a exposição à radiação solar se der dentro de certos limites toleráveis pelo organismo, os efeitos malignos poderão ser controlados e combatidos, com o auxílio de mecanismos fisiológicos do próprio organismo em defesa à radiação. Dentro destes mecanismos encontram-se²¹:

- Espessamento da camada córnea;
- Produção de melanina;

- Sudorese;
- Ativação de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos;
- Mecanismos de reparação do DNA.

5.2.1 Espessamento da camada córnea

A exposição solar em demasia provoca alterações dramáticas nas propriedades biofísicas do estrato córneo. A radiação solar incita uma modificação na estrutura da epiderme, levando a um aumento da divisão das células da camada basal e aumentando assim o espessamento do estrato córneo, de aproximadamente 15 µm para 35 µm. O processo de queratinização assim como de desidratação são aumentados. Este mecanismo funciona assim como uma proteção natural da pele, que dificulta a penetração das radiações através da epiderme.²¹

5.2.2 Produção de melanina

A melanina constitui o principal mecanismo de defesa contra a radiação solar e está relacionada diretamente com a pigmentação da pele. A sensibilidade à luz solar varia de acordo com a quantidade de melanina na pele. Para efeitos de classificação foram determinados seis fototipos de pele (tabela 6.1), que variam da pele mais clara à pele negra de acordo com a quantidade de melanina de cada fototipo.⁵

Na tabela consta a classificação de fotótipos de pele segundo a escala de Fitzpatrick, a mais famosa e utilizada. Fitzpatrick baseou-se na sensibilidade cutânea à radiação ultravioleta. Este classifica a cor natural da pele como constitutiva (controlada por fatores genéticos que fornecem características específicas aos melanossomas através dos genes de pigmentação) ou facultativa (dependendo da exposição ao sol, influências hormonais e grau de envelhecimento). A cor da pele varia segundo a raça e,

no indivíduo, conforme a região do corpo, sendo influenciável pelas condições do meio.²²

Além desta classificação existem ainda a classificação segundo Glogau e a classificação de Baumann. O médico Richard Glogau desenvolveu uma classificação com base na medição de forma objetiva da gravidade do envelhecimento, especialmente a profundidade das rugas e classifica a pele em quatro tipos. A classificação de Baumann tem em consideração quatro características: a hidratação, a sensibilidade, a pigmentação e a tendência da pele a enrugar.²³

Tabela 5.1- Classificação do tipo de pele segundo Fitzpatrick²⁴

Tipo de pele	Cor	Reação ao UVA	Reação ao sol
Tipo I	Caucasiano Cabelo loiro ou ruivo Pele clara Sardas Olhos azuis	Muito sensível	Queima sempre com facilidade Nunca fica bronzeada Tom de pele muito clara
Tipo II	Caucasiano Cabelo loiro ou ruivo Pele clara Sardas Olhos azuis ou verdes	Muito sensível	Normalmente queima facilmente Dificuldade em ficar bronzeada Tom de pele clara
Tipo III	Caucasiano escuro Asiático claro	Sensível	Queima moderadamente Bronzeia gradualmente Tom de pele claro a médio
Tipo IV	Mediterrânico Asiático Hispânico	Moderadamente sensível	Raramente queima Bronzeia sempre facilmente Tom de pele médio
Tipo V	Médio Oriente Latino Negro de pele clara Indiano	Muito pouco sensível	Queima muito raramente Bronzeia muito facilmente Tom de pele escuro
Tipo VI	Negro de pele escura	Menos sensível	Nunca queima Profundamente pigmentado Tom de pele muito escuro

As melaninas (eumelanina, pigmento escuro e feomelanina, pigmento vermelho) são polímeros orgânicos que absorvem nas faixas do UV, visível e infravermelho. A melanina origina um engrossamento da camada córnea, impermeabilizando a pele à radiação. Em conjunto, ocorre movimento dos melanossomas (grânulos de melanina), para o polo superior das células, de forma a proteger o material genético do núcleo dos queratinócitos contra a radiação UV.²⁵

5.2.3 Sudorese

A indução de sudorese promove a distribuição do ácido urocânico (UCA). O ácido urocânico é um metabolito do aminoácido histidina que está presente no estrato córneo da epiderme. A sua produção é estimulada por UVB, possuindo alta capacidade de absorção de energia nesta mesma faixa de UV. A capacidade de absorção de radiação por parte deste ácido está relacionada com um processo de isomerização, no qual ocorre a conversão da forma trans-UCA para a forma isomérica cis-UCA. Esta forma cis acumula-se no estrato córneo. Porém, esta produção não é duradoura, uma vez que há evaporação do suor e perda do ácido urocânico devido à sua solubilização na água.^[21,25]

5.2.4 Ativação de antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos

Como já foi referido anteriormente a radiação UV tem capacidade de induzir a formação de ROS. Todavia, a pele possui mecanismos de defesa antioxidantes capazes de neutralizar algumas destas espécies formadas e assim prevenir danos.²¹

Os antioxidantes têm a particularidade de perder rapidamente um eletrão, sem se converterem em substâncias quimicamente instáveis. Desta forma, estes podem doar um eletrão a um radical livre, e assim igualar o número de eletrões que este contém e torná-lo menos prejudicial. Existem dois tipos de antioxidantes²⁶:

- **Sistemas enzimáticos antioxidantes.** São sistemas controlados por metaloenzimas e enzimas contendo um íon de metal na sua estrutura. Estas enzimas contêm ferro, selênio, manganês, zinco ou cobre.²⁶

O grupo enzimático apresenta um número limitado de proteínas e inclui enzimas da superóxidodismutase (SOD), juntamente com a catalase e a glutathione peroxidase que neutralizam os radicais peróxido, peróxido de hidrogénio e hidroperóxidos lipídicos, respectivamente. Durante o metabolismo oxidativo normal, as enzimas da matriz manganês superóxido dismutase (MnSOD) e glutathione peroxidase extinguem os radicais livres produzidos na mitocôndria.²⁷

- **Sistemas antioxidantes não-enzimáticos.** Neste grupo de antioxidantes encontram-se: a vitamina E lipossolúvel (α -tocoferol), a Vitamina C hidrossolúvel (ácido ascórbico), o betacaroteno, o ubiquinol-10 (coenzima Q10), a cisteína, a glutathione e o ácido úrico.²⁷

Durante o *stress* oxidativo, o ácido ascórbico é o primeiro a ser esgotado, seguido do ubiquinol-10, indicando que estes dois antioxidantes são muito sensíveis ao *stress* oxidativo. Já o α -tocoferol permanece inalterado e requer o ácido ascórbico e o ubiquinol-10 como co-oxidantes. O α -tocoferol capta dois radicais peroxil-lipídicos, por meio da chamada peroxidação mediada por α -tocoferol (PMT), que resulta na formação de uma molécula de radical α -tocoferol e de várias moléculas de hidroperóxido lipídico. Quando o ácido ascórbico e o ubiquinol-10 estão presentes, eles rapidamente reduzem o radical α -tocoferol e cessam a PMT.²⁷

O betacaroteno desempenha uma função mais importante que o α -tocoferol na proteção das membranas celulares, proteínas e DNA. Este enfraquece os radicais superóxido do oxigénio reativo.²⁶

5.2.5 Mecanismos de reparação do DNA

A radiação ultravioleta é um dos agentes potentes que pode alterar o estado normal de vida através da indução de uma variedade de lesões mutagénicas e citotóxicas no DNA, como dímeros ciclobutano-pirimidina (CPDs) e 6-4 fotoprodutos (6-4PPs), bem como quebras de cadeia, interferindo na integridade do genoma. No entanto, o DNA apresenta mecanismos de reparação, que dependem do tipo e localização da lesão no genoma.²⁸

A maior parte destes danos, podem ser reparados por enzimas específicas de reparação do DNA, tais como a ABC excinuclease, DNA polimerase I e DNA ligase. Em muitos casos, o processo de reparação conduz à libertação dos fragmentos de DNA contendo os CPDs ou outros subprodutos. O segmento excisado da cadeia de DNA é depois re-sintetizado, usando a cadeia complementar de DNA não danificada como modelo.^[18,29]

5.3 Sinais clínicos do fotoenvelhecimento

Os sinais clínicos associados ao fotoenvelhecimento são caracterizados por múltiplas modificações morfofuncionais da epiderme e da derme.¹⁷

Esses sinais apresentam vários graus de gravidade de pessoa para pessoa, dependendo do grau de fotoenvelhecimento, e são eles²⁴:

- **Elastose.** A camada de colagénio encontra-se destruída e há uma acumulação excessiva de elastina. Este acontecimento pode levar ao desenvolvimento anormal das fibras elásticas, fazendo com que a pele perca a sua firmeza.
- **Ptose.** Deve-se principalmente à gravidade e é um problema altamente progressivo. Primeiramente causa modificação da forma oval do rosto, que se torna menos regular e firme e ainda pálpebras pesadas. Num grau mais

avanzado há formação de bolsas sobre os olhos e o rosto perde totalmente a sua forma oval.

- **Alteração da textura da pele.** A desidratação e a perda do filme lipídico conduzem a uma perda de brilho da pele, apresentando-se acinzentada ou amarelada, rugosa, com poros dilatados e mais fina.
- **Rugas.** Estas apresentam-se finas inicialmente contudo vão-se aprofundando progressivamente. São consequência de dois processos, os movimentos musculares e a diminuição do tecido adiposo da pele.
- **Discromia marcada.** São visíveis lentigos (áreas de hiperpigmentação), e por vezes queratose seborreica (lesões que surgem a partir da epiderme) e hipocromia (pouca pigmentação).
- **Telangiectasia.** Pequenos vasos sanguíneos dilatados próximos da superfície da pele ou da membrana das mucosas.
- **Hiperqueratoses.** Lesões pré-cancerígenas que podem evoluir para carcinomas basocelulares e, mais raramente, para carcinomas epidermais.

Os tipos de envelhecimento e os sinais clínicos que apresentam estão descritos na tabela abaixo apresentada (tabela 6.2).

Tabela 5.2- Classificação dos tipos de envelhecimento de acordo com Glogau²⁴

Tipo	Idade	Sinais clínicos
Tipo I Envelhecimento precoce "Rugas inexistentes"	Antes dos 35 anos	Alguns problemas de pigmentação ligeira Inexistência de queratose Poucas rugas superficiais
Tipo II Envelhecimento ligeiro a moderado "Linhas de expressão"	Por volta dos 40 anos	Poucos lentigos visíveis Queratose seborreica palpável e não visível Ligeiras linhas de expressão Pouca maquilhagem necessária
Tipo III Envelhecimento marcado "Rugas de descanso"	Por volta dos 50 anos e acima	Discromia marcada Queratose seborreica visível "Rugas de descanso" permanentes
Tipo IV Envelhecimento muito marcado "Pele muito enrugada"	60-70 anos e acima	Pele de cor cinza-amarelada Tumores malignos Enrugamento geral com inexistência de áreas afetadas

6. Prevenção do fotoenvelhecimento

A pele pode reparar algumas das alterações superficiais causadas pelo sol. Isto explica o facto de uma queimadura solar melhorar após alguns dias e o bronzado desaparecer gradativamente, mas as alterações mais profundas permanecem. Com o decorrer dos anos, após cada exposição solar sucessiva, os danos causados pela radiação ultravioleta acumulam-se e os efeitos lesivos podem levar 20 ou 30 anos para se tornarem aparentes.³⁰

Foram referidos anteriormente, mecanismos de defesa e reparação da pele quando exposta a agressões externas como as radiações UV. Contudo, estes mecanismos são limitados, e torna-se então evidente a necessidade de conferir uma proteção extra adequada a cada tipo de pele.

A prevenção passa sobretudo pela fotoproteção e pelos antioxidantes que se podem encontrar em alguns tipos de alimentos e ainda em suplementos orais. No entanto, manter a pele limpa e uma boa hidratação diária também auxilia na prevenção do fotoenvelhecimento.

A pele normal possui uma percentagem de hidratação necessária para que ela possa exercer suas funções adequadamente. Uma pele desidratada pode ter a sua função de proteção comprometida, além de ganhar aspecto opaco, áspero, sem elasticidade e com tendência a descamação. A pele ressecada é mais frágil, sujeita a irritações e ainda mais propícia à formação de rugas. Além disso, à medida que envelhecemos, a pele torna-se menos eficaz na regulação do equilíbrio hídrico, por isso torna-se ainda mais importante incluir a hidratação na rotina diária.³¹

A limpeza diária da pele é tão essencial como a hidratação. Além de evitar a acumulação de células mortas, elimina a sujidade da pele e regula a produção sebácea, ajudando a manter a hidratação.

6.1 Fotoproteção

Hoje em dia é importante usarmos uma fotoproteção diária, pois esta é a medida preventiva mais importante do fotoenvelhecimento, devendo ser iniciada desde muito cedo, nomeadamente na infância, e prolongando-se para o resto da vida.

Esta medida não passa apenas pelo uso de protetores solares e deve sempre ser complementada por uma proteção externa.

6.1.1 Fotoproteção externa

A utilização de roupa adequada, chapéus, e o uso de óculos de sol têm sido reconhecidas como medidas muito importantes no que respeita à fotoproteção. Comparativamente aos protetores solares estas medidas apresentam um elevado número de vantagens também.³²

Neste tipo de fotoproteção podemos ainda incluir as coberturas naturais ou artificiais e os vidros. Estas medidas, além das anteriormente descritas, têm sido estimuladas em vários países como sendo medidas económicas, eficientes e seguras de proteção solar.³³

As roupas são excelentes fotoprotetores, pois têm a capacidade de proteger contra os raios UV. Estas apresentam vantagens pois proporcionam uma proteção uniforme, ou seja, protegem tanto dos raios UVA como dos UVB, e conferem uma proteção efectiva e duradoura.³³

A proteção oferecida pela roupa baseia-se na absorção e reflexão da radiação UV. Todavia nem todo o tipo de roupa apresenta o mesmo grau de proteção, pois este está relacionado com determinados fatores. Para medir precisamente e quantitativamente a proteção UV por peça de roupa, a maioria das agências reguladoras em todo mundo adotaram o fator FPU (fator de proteção à radiação UV) como medida padrão. O valor do FPU é medido através de um espectrofotómetro, e é calculado com base na

quantidade de radiação transmitida a cada comprimento de onda e na resposta de eritema observada.^[32,34]

Está estipulado que a roupa com o rótulo FPU deve cobrir a área do pescoço até às ancas, cobrindo os ombros e três quartos acima da parte superior do braço. O valor mínimo permitido de FPU é de 40+, ou seja, superior a 40, além do mais, é também um requisito uma transmissão de UVA inferior a 5%.³²

A proteção oferecida pelas roupas é dada pelo tecido propriamente dito, por ativos introduzidos na fabricação dos mesmos, ou por aditivos introduzidos na lavagem domiciliar da roupa. Roupas com tecido mais escuro, de trama mais apertada e de materiais sintéticos apresentam maior proteção e por isso maior FPU. Materiais como o poliéster e a lã apresentam valores mais elevados de FPU que o algodão e o linho por exemplo. A espessura dos tecidos e a sua cor também desempenham um papel importante, sendo que tecidos mais grossos e de cores mais escuras oferecem melhor proteção.^[32,33]

O uso chapéus é considerado uma medida fotoprotetora eficiente para o couro cabeludo, a cabeça e a porção superior do tórax. Os chapéus são particularmente recomendados para indivíduos parcial ou totalmente calvos, no entanto o seu uso deve ser estimulado em todo o tipo de indivíduos. O modelo e o tamanho da aba é o fator mais determinante na capacidade de proteção; os de aba larga e circular, com um tecido mais espesso são os mais recomendados.³³

Os óculos de sol são também uma medida complementar de proteção à radiação UV. Estes protegem a pele da região periorbital, além de protegerem ainda a córnea, a conjuntiva, a lente e a retina do olho. Deve-se ter especial cuidado no tipo de lente dos óculos de sol, porque lentes claras apenas filtram a radiação UVB, enquanto que as lentes escuras são capazes de filtrar tanto a radiação UVB como a UVA.^[32,34]

Para além das medidas expostas anteriormente, deve-se ter especial atenção à hora do dia e evitar a exposição ao sol entre as 11h e as 16h, horas em que a intensidade de radiação solar, nomeadamente UVB, que atinge a terra é maior. Nas horas de maior calor deve sempre procurar-se uma sombra, natural ou artificial.³⁵

Actualmente fala-se ainda do vidro como agente de fotoproteção. Por definição, o vidro comum é capaz de bloquear totalmente radiação UVB, podendo entretanto, transmitir até 72% da radiação UVA e 90% da luz visível. A introdução de laminação, escurecimento, aplicação de filmes plásticos ou coberturas metálicas amplia muito a sua capacidade de proteção.³³

6.1.2 Protetores solares

O uso regular de protetores solares é importante para a prevenção do fotoenvelhecimento e outros danos associados à exposição solar.

Os protetores solares são agentes com ação física ou química, que atenuam o efeito da radiação UV por mecanismos de absorção, dispersão ou reflexão da radiação. A qualidade de um protector solar depende de seu fator de protecção solar (FPS) e das suas propriedades físico-químicas.³⁰

Um protetor solar adequado deve oferecer proteção eficaz contra ambas radiações UVB e UVA, deve ser estável ao calor e à radiação UV (fotoestabilidade), e deve ainda ser rentável e fácil de usar para incentivar a aplicação frequente e fornecer proteção confiável.³⁶

Estes são formulações para uso tópico em pele íntegra e semimucosas, apresentados em diferentes formas galénicas como emulsões, loções, sprays, batons, entre outros. Para protegerem contra as radiações UVA e UVB, devem conter uma combinação de princípios ativos (orgânicos e/ou inorgânicos) dentro de um veículo (emulsificantes, emolientes, conservantes, estabilizadores, entre outros.). A apresentação (forma galénica) é uma característica essencial na definição de um protector solar, pois tem impacto na eficácia protetora, na característica cosmética do produto e na adesão da população ao seu uso. A tabela 7.1 apresenta as formas galénicas mais utilizadas e as suas características.³⁷

Tabela 6.1- Formas galénicas mais utilizadas na fotoproteção e as suas características³⁸

Forma	Características
Cremes e loções	Os cremes apresentam alta viscosidade enquanto que as loções baixa viscosidade e por isso são mais fáceis de espalhar sobre a pele. As emulsões A/O, que contêm apenas filtros solares lipossolúveis, tornam o produto mais oleoso e pouco lavável, fazendo com que este permaneça mais tempo protegendo o local. As emulsões O/A contêm na fase externa filtros hidrossolúveis que atuam em sinergismo com os filtros lipossolúveis. São mais fáceis de remover da pele.
Mousses	Loções com uma embalagem diferenciada, e não apresentam nenhuma vantagem aparente quando comparadas com outros produtos.
Geles (oleosos, aquosos, alcoólicos e gel-creme)	Polímeros dispersos num meio líquido. Geles oleosos possuem as mesmas características de um óleo, porém deixam um filme mais denso sobre a pele. Geles aquosos são fáceis de aplicar e deixam um filme seco e transparente sobre a pele; não possibilitam a obtenção de altos valores de FPS nem muita resistência à água. Geles alcoólicos são fáceis de aplicar, deixam um filme seco e transparente sobre a pele e permitem FPS mais altos que os aquosos. Contudo, podem causar desidratação cutânea. Gel-creme é uma emulsão que contém alta percentagem de fase aquosa e baixíssimo conteúdo oleoso, estabilizada por colóides hidrofílicos.
Sprays	Normalmente são oleosos e deixam uma película fina e uniforme quando aplicados na pele.
Sticks	Combinação de ceras; normalmente utilizados na boca e nariz. Para estas áreas são bastante eficazes no entanto, deixam um toque final oleoso.
Óleos	Veículos fáceis de aplicar sobre a pele, mais aderentes e mais resistentes à água. Possuem o inconveniente de sujarem a roupa, aderirem areia e serem de difícil remoção.

Sendo assim, a escolha correta do veículo é muito importante para a aceitação do produto pelo consumidor. Se este não sentir bem-estar e uma sensação agradável ao aplicar o produto sobre a pele, dificilmente o usará regularmente e, portanto, poderá não usufruir dos efeitos benéficos do mesmo.³⁸

6.1.2.1 Filtros orgânicos

Os filtros solares orgânicos ou químicos são geralmente compostos aromáticos, conjugados com um grupo carbonilo. Esta estrutura geral confere-lhes a capacidade de absorver os raios UV de alta energia e libertá-la sob a forma de calor, prevenindo assim os raios prejudiciais de atingir a pele. Ao voltar ao estado estável, recuperam a capacidade de absorção da radiação UV repetidamente. A um filtro com esta capacidade chama-se filtro fotoestável. Além deste tipo de filtro existem também os filtros fotoinstáveis e os fotorreativos. Os filtros fotoinstáveis sofrem transformação ou degradação na sua estrutura, e perdem rapidamente a capacidade de absorção e proteção. Já os filtros fotorreativos são aqueles que no estado excitado, interagem com a pele e o ambiente, produzindo reações tóxicas.^[34,39]

Os filtros orgânicos podem ser classificados em filtros UVA e filtros UVB. Na gama dos filtros UVA estão contidos:

- **Benzofenonas.** A mais utilizada deste grupo é a oxibenzona. É considerada absorvedora de largo espectro. Protege contra a radiação UVA2 e também da UVB, no entanto, as moléculas tornam-se muito instáveis com a exposição à luz solar. Tem o inconveniente de ser fotolábil, podendo ser rapidamente oxidada, e levando à inactivação de sistemas antioxidantes. Há então necessidade de se combinar com outro princípio ativo como o octocrileno para se obter maior estabilidade. Tem também sido demonstrado que pode ser absorvida por via sistémica após aplicação tópica e ainda originar uma elevada incidência de dermatites de contacto.^[39,40]

- **Avobenzona.** Protege contra a radiação UVA1 e é um dos melhores nessa faixa. Tal como a oxibenzona, necessita de ser combinada com o octocrileno, pois é extremamente fotoinstável.³⁴
- **Antralinatos.** São menos eficazes que a oxibenzona, e por isso menos utilizados. Além disso são ainda fracos absorsores de radiação UVB.³⁹
- **Derivados da cânfora.** Ecamsule ou Meroxyl SX são compostos fotoestáveis, resistentes à água e têm uma absorção sistêmica reduzida.³⁹
- **Dietilamina hidroxibenzoil hexil benzoato.** É considerado o filtro sucessor da avobenzona.³⁴
- **MBBT (Metileno-bis-benzotriazolil tetrametilbutilfenol).** É um filtro solar de largo espectro também conhecido como Tinosorb M, que atua mais eficazmente na radiação UVA do que na UVB. Atua como um híbrido entre os filtros orgânicos e inorgânicos, que combina a tecnologia de partículas micronizadas de filtros inorgânicos, com uma molécula orgânica, e em conjunto, estas propriedades servem para absorver, dispersar e reflectir as radiações UV. Estabiliza a avobenzona. [34,39]
- **BEMT (Bis-etilhexiloxifenol metoxi-feniltriazina).** Óleo solúvel de amplo espectro, lipossolúvel e fotoestável. É também designado de Tinosorb S e tem um efeito sinérgico e estabilizador quando combinado com outros filtros, como por exemplo a avobenzona. [34,39]

Devido às suas características, os Tinosorbs são compostos que atuam na prevenção do fotoenvelhecimento. Para além disso, devido ao seu tamanho molecular, a absorção sistêmica é mínima.³⁴

No que respeita aos filtros orgânicos UVB, estes incluem:

- **Aminobenzoatos.** Nesta classe, o Padimato O é o mais potente filtro de radiação UVB, e é um dos mais utilizados contrariamente ao Padimato A, que é fototóxico e não é mais utilizado. [34,39]
- **Cinamatos.** Estes filtros têm substituído os derivados do PABA, como os próximos absorsores mais potentes da radiação UVB. São eles o octinoxato e o cinoxato. O octinoxato é um potente filtro UVB, e é o mais

frequentemente usado como princípio ativo dos protetores solares. A eficácia deste composto pode ainda ser aumentada, quando encapsulado numa microesfera de polimetil metacrilato.³⁹

- **Salicilatos.** Estes filtros são fracos absorvedores de radiação UVB, e é comum serem utilizados juntamente com outros filtros UV. Compostos como o Octisalato são insolúveis em água e, por isso, mantêm a sua eficácia após exposição à água e à transpiração. O salicilato de trolamina é solúvel em água e tem sido utilizado em formulações para o cabelo.³⁹
- **Octocrileno.** Este composto possui um excelente perfil de segurança, com baixa irritação, baixa fototoxicidade e um potencial fotoalérgico reduzido. Este pode ainda ser utilizado conjuntamente com outros filtros para alcançar maiores FPS, ou ainda para adicionar estabilidade.³⁹
- **Enzulisole.** Este filtro é também conhecido como ácido fenilbenzimidazol; é solúvel em água, e é utilizado em diversas formulações cosméticas de uso diário, por oferecer a estas um perfil mais leve e menos oleoso, como o caso dos cremes hidratantes.³⁹

6.1.2.2 Filtros inorgânicos

Os filtros inorgânicos ou físicos são partículas de origem mineral, capazes de refletir dispersar, ou absorver a radiação UV que incide sobre a superfície cutânea, reduzindo a quantidade de energia que é absorvida pela pele e, minimizando assim os seus efeitos deletérios. No passado eram utilizados na sua forma bruta e resultavam num efeito opaco na pele, não sendo cosmeticamente aceitáveis. Todavia, com o desenvolvimento de tecnologias de micronização, passaram a ser transparentes na pele e tornando mais fácil a formulação de produtos.^[37,41]

Os filtros mais utilizados são o óxido de zinco e o dióxido de titânio.

- **Dióxido de titânio.** Este composto é um filtro de amplo espectro sem capacidade de penetrar no estrato córneo. Confere proteção apenas contra as radiações UVB e UVA2.³⁹
- **Óxido de zinco.** Tal como o dióxido de titânio, é considerado um filtro de largo espectro de proteção. Contudo, e apesar de não ser tão eficaz na proteção contra a radiação UVB, este cobre amplamente o espectro na zona do UVA, oferecendo proteção na zona do UVA1.³⁹

Comparativamente aos filtros orgânicos, os filtros inorgânicos apresentam maior fotoestabilidade e oferecem proteção à radiação UVA e UVB. Filtros inorgânicos de partículas grandes (200-500nm), são muito eficazes e capazes de refletir a radiação mas, cosmeticamente piores. No entanto, partículas micronizadas ou ultrafinas (10-15nm) são cosmeticamente melhores, apesar do inconveniente de reduzirem a proteção contra a radiação UVA. Partículas deste tamanho tendem também a agregar-se, diminuindo a fotoproteção. Para diminuir esta agregação, pode acrescentar-se dimeticone ou sílica, pois mantêm as partículas dispersas, aumentando assim a fotoproteção.³⁴

Estes filtros podem ainda ser combinados com filtros orgânicos, potenciando um efeito sinérgico. Em combinação com filtros UV orgânicos, o dióxido de titânio nanoparticulado tem mais do que um efeito sinérgico aditivo, pois este permite atingir níveis muito elevados de FPS, diminuir a concentração individual necessária de cada filtro formulação, e consequentemente os eventuais efeitos adversos.^[36,37]

6.1.2.3 Fator de proteção solar (FPS)

A eficácia dos filtros solares é tradicionalmente avaliada usando o fator de proteção solar (FPS). O FPS é definido como a razão entre a quantidade mínima de radiação UV requerida para produzir eritema na pele protegida por um filtro solar, com a quantidade de radiação necessária para produzir o mesmo eritema na pele desprotegida. É importante realçar que o FPS é baseado apenas na prevenção do

eritema na pele, que é causado principalmente pela radiação UVB. Assim, não pode ser usado como um indicador do dano induzido pela radiação UVA.¹⁹

A tabela seguinte (tabela 7.2) demonstra os valores de FPS indicados na rotulagem das embalagens de protectores solares e o tipo de proteção que se obtém, segundo a recomendação de 2006 da Comissão Europeia sobre a eficácia dos protetores solares.

Tabela 6.2- Sistema da Comissão Europeia para a rotulagem do FPS⁴²

Categoria indicada no rótulo	FPS indicado no rótulo
Proteção baixa	6-10
Proteção média	15-25
Proteção elevada	30-50
Proteção muito elevada	50+

No ano 2000 foi apresentado um método para avaliação da proteção na faixa da radiação UVA. Este método é conhecido por PPD (Persistent Pigment Darkning) e baseia-se na pigmentação imediata decorrente da fotoxidação da melanina preformada, decorrente da exposição à radiação UVA. O método é análogo ao do FPS com a diferença que o indivíduo voluntário deve ser mais moreno, e o aparelho utiliza apenas a radiação UVA. Além deste método, outros novos métodos estão a ser descobertos, como o Teste do Cometa, que avalia a capacidade de proteção do DNA da célula e ainda o Fator de Proteção Imune, que quantifica a proteção contra a imunossupressão.³⁷

Com base em diversos estudos, o Centro Internacional de Investigação do Cancro da OMS, sublinha a importância da relação entre a aplicação correta dos protectores solares e a eficácia do FPS. Para se obter o nível de proteção reivindicado, os protetores solares têm de ser aplicados em quantidades semelhantes às utilizadas como norma de ensaio, ou seja, $2\text{mg}/\text{cm}^3$, o que equivale a 6 colheres de chá de loção (aproximadamente 36 gramas) para o corpo de um adulto médio. A quantidade geralmente aplicada pelos consumidores é mais reduzida, o que leva a uma redução desproporcional da proteção.⁴²

Apesar de todos os filtros utilizados nos protectores solares, serem considerados seguros e eficazes, a incidência dos danos causados pela radiação solar continua a aumentar. Tudo isto acontece pois, como já foi referenciado no parágrafo anterior, as pessoas continuam a utilizar uma quantidade de protetor solar abaixo da recomendada, além disto também não respeitam a frequência aconselhada e, por vezes, também não espalham o protetor uniformemente.

6.1.2.4 Hidratação diária com FPS

Para além dos produtos designados como protectores solares, observa-se uma tendência crescente na introdução de produtos de cuidados diários da pele com proteção UV. Hidratantes diários do rosto e produtos base, especialmente os novos conceitos de cremes BB (bálsamo de beleza), cremes CC (corretor de cor) e cremes DD (defesa diária), contribuíram para a percentagem dos produtos com proteção solar introduzidos no ano passado no mercado. Os cremes BB alcançaram grande sucesso, pela primeira vez no seu lugar de origem, na Alemanha, em seguida, na Coreia, e agora em todo o mundo. Eles pretendem abranger imperfeições da pele, mantendo uma aparência natural da pele, e abraçar combinações de reivindicações, como a hidratação antienvelhecimento, uniformização da pigmentação da pele e proteção UV. Os cremes CC também têm vindo a emergir; estes produtos apresentam as vantagens de cremes BB, com um benefício natural de cobertura de luz. Já os cremes DD oferecem uma combinação dos dois cremes anteriormente falados, sendo muito indicados para peles maduras.⁴³

O tratamento diário com um sistema de proteção UV não deve apresentar altos valores de FPS, mas uma proteção bastante equilibrada ao longo da gama de UV completa.⁴³

6.2 Antioxidantes

Já foi referido anteriormente, que a radiação UV estimula a produção de radicais livres na pele, e que o nosso organismo apresenta mecanismos de defesa biológicos contra este processo, um deles é pela ação dos antioxidantes endógenos. No entanto, quando a acção destes antioxidantes se torna insuficiente para combater os danos causados pelos radicais livres, torna-se necessária a utilização complementar de antioxidantes exógenos. Deve ainda ser notado que nenhum protetor solar é totalmente eficaz na redução dos danos causados pela radiação UV, e que existem medidas tópicas adicionais que podem ser tomadas para reduzir os danos que levam ao fotoenvelhecimento ou consequências mais graves.

Foi sugerido que a introdução de princípios ativos naturais, como os antioxidantes, nas formulações tópicas podem aumentar a qualidade fotoprotetora dos protetores solares.⁴⁴

Para a administração tópica de antioxidantes ser eficaz na prevenção do envelhecimento da pele, algumas considerações devem ser tomadas em conta aquando a sua formulação. Devido ao facto dos antioxidantes serem muito instáveis, estes podem tornar-se inativos antes de alcançar o alvo. Assim, é crucial a estabilidade do produto. Além de estáveis, devem ser absorvidos adequadamente pela pele, atingir o tecido alvo e lá permanecerem por tempo suficiente até mostrarem o efeito desejado.⁴⁵

Serão apresentados abaixo, os antioxidantes utilizados em formulações tópicas e que proporcionam melhor proteção contra o fotoenvelhecimento.

6.2.1 Vitaminas

- **Vitamina E.** É um antioxidante lipossolúvel e tem oito isoformas ativas, agrupadas em tocoferóis e tocotrienóis. Dos agentes antioxidantes tópicos o α -

tocoferol, é o mais utilizado em formulações tópicas e, das isoformas ativas, é a que tem maior atividade. Além de estar presente na pele, pode encontrar-se em vários alimentos como a carne, vegetais, sementes, entre outros. A aplicação tópica de vitamina E demonstra uma série de efeitos protetores, tais como a proteção da pele contra o eritema solar, a prevenção do envelhecimento cutâneo, do cancro de pele e da imunossupressão induzidos pela radiação UV. [37,39,45]

- **Vitamina C ou Ácido ascórbico.** Vários estudos demonstraram que a vitamina C pode aumentar a produção de colagénio, proteger contra os danos causados pela radiação UVA e UVB, corrigir problemas de pigmentação e ainda melhorar as condições inflamatórias da pele. Devido à sua natural instabilidade nas formulações, têm sido usados os seus derivados, como o ascorbil fosfato de magnésio e o palmitato de ascorbil, que apresentam menor atividade antioxidante em comparação com a vitamina C mas que são mais estáveis. Estes são posteriormente convertidos no ácido ascórbico ativo no interior das células. [32,46]

6.2.2 Polifenóis

Constituem este grupo, os flavonóides e os ácidos fenólicos. Os flavonóides são isoflavonas vegetais dotados de propriedades antioxidantes e antitumorais. Os antioxidantes pertencentes ao grupo dos flavonóides encontram-se abaixo descritos.⁴⁷

- **Genisteína:** é um fitoestrogénio, inibidor específico da proteína tirosina-cinase, que bloqueia efetivamente o eritema causado pela radiação UVB e ainda o dano causado pela radiação UVA. Tem propriedades anti-envelhecimento e antifotocarcinogénicas.⁴⁷
- **Silimarina:** é um flavonóide polifenólico natural, derivado da planta do cardo do leite (*Silybum marianum*). O seu principal componente, a silibina, é considerado o mais ativo biologicamente, com forte atividade antioxidante. Estudos in vivo comprovaram os efeitos fotoprotetores deste composto.⁴⁵

- **Equol:** pode ser extraído do trevo vermelho (*Trifolium pretense*) e também da romã (*Punica granatum*), na forma de daidzeína. Tem efeito protetor contra o eritema e pode também prevenir a fotocarcinogénese.⁴⁷
- **Quercetina:** é um antioxidante natural muito potente. Representa 95% dos flavonóides ingeridos na dieta humana. A cebola, a maçã e os bróculos são as fontes maioritárias de quercetina. Este flavonóide tem elevada capacidade para inibir os danos induzidos na pele pela radiação UV, pois é capaz de captar ROS, inibir a xantina oxidase e a peroxidação lipídica. Também é conhecida pelas suas propriedades quelantes e estabilizadoras do ferro.^[47,48]
- **Apigenina:** é um flavonóide presente em diversas frutas e vegetais, como a salsa e a cebola e tem sido relatada como dotada de poder anticancerígeno. A apigenina inibe a expressão da COX-2 induzida pela radiação UVB. A COX-2 está intimamente relacionada com a síntese de prostaglandinas a partir do ácido araquidónico, uma produção elevada de COX-2 causará uma inflamação, proliferação celular, promoção do tumor e angiogénese.⁴⁹

Além dos flavonóides outros compostos estão incluídos na categoria dos polifenóis, como:

- **Polifenóis do chá verde (GTPP):** referem-se a potentes antioxidantes que aparecem nas folhas do chá. O chá verde é extraído da planta *Camellia sinensis*. Destes destacam-se quatro importantes catequinas polifenólicas, sendo que a mais abundante e mais ativa biologicamente é a galhato de epigallocatequina (EGCG). Esta catequina possui não só atividade antioxidante (reduz a peroxidação lipídica induzida por UVB), mas também atua como agente anti-inflamatória e anti carcinogénica. Apesar dos dados limitados em humanos, existem inúmeros produtos cosméticos que contêm chá verde, e são usados todos os dias para fotoproteção, em combinação com um filtro solar. Tal como acontece com a maior parte dos antioxidantes, não existem estudos clínicos controlados e a concentração de fenóis em diferentes produtos não é padronizado.^[45,47]

- **Picnogenol:** destaca-se como um excelente antioxidante e extrai-se da casca do pinheiro marítimo francês (*Pinus pinaster* subsp *atlântica*). É rico em catequinas, epicatequinas e taxifolinas. Estudos em animais revelaram que a aplicação tópica de picnogenol imediatamente após a irradiação significativamente reduz os efeitos agudos e crônicos da exposição aos raios UV (inflamação, imunossupressão e tumorigênese). Além disso, também previne o fotoenvelhecimento e possui propriedades regenerativas da pele.⁵⁰
- **Resveratrol:** é uma fitoalexina polifenólica encontrada abundantemente nas uvas e no vinho tinto e ainda em alguns alimentos como as ostras, os amendoins e as nozes. É um dos produtos naturais extensivamente estudados, com atividades biológicas cardio-protetoras, neuro-protetoras, anti-envelhecimento, e anti-cancerígenas.^[50,51]
- **Ácidos hidroxicinâmicos.** Estes ácidos podem ser encontrados na parede celular das plantas e os mais estudados e conhecidos são o ácido cafeico e ferúlico, sendo este último o mais abundante na natureza. A aplicação tópica destes dois ácidos, revelou uma elevada proteção da pele contra o eritema induzido pela radiação UVB. Foi também demonstrado em estudos que a aplicação destes dois ácidos simultaneamente com as Vitaminas C e E, antes e depois da exposição solar, aumenta a capacidade fotoprotetora da própria pele.⁵⁰
- **Extrato de *Polipodium leucotomos*:** é um extrato rico em polifenóis, extraído das folhas de *P.leucotomos* e chamado de Fernblock®. Tem capacidade de bloquear a geração de ROS pois é um potente antioxidante, e inibir a fotoisomerização e decomposição do isômero trans do ácido urocânico. A nível celular, previne a apoptose e necrose, bem como a degradação da matriz extracelular, mantendo assim um papel importante na redução da elastose solar, uma das principais causas dos sinais clínicos do fotoenvelhecimento.^[47,50]
- **Extrato de *Morinda Citrifolia*.** A rutina é o componente maioritário nas folhas desta planta. Este composto tem a capacidade de absorção da radiação UV, como os filtros solares, no entanto também têm efeitos biológicos como a redução do eritema.⁵²

- **Antocianinas e Taninos.** Estão presentes em várias frutas como por exemplo as uvas, pêras e romãs. As antocianinas e os taninos são dotados de propriedades tanto antioxidantes como anti-inflamatórias.⁴⁷

Neste grupo encontra-se:

- o Extrato de romã (*Punica Granatum*), que pode ser obtido a partir da sumo, das sementes ou da pele da romã. A aplicação tópica dos extratos desta fruta tem mostrado melhorar os danos mediados pela radiação UV. Estudos recentes revelam que o pré-tratamento da pele humana com o extrato da fruta da romã, antes da exposição à radiação UVB, inibe a formação de dímeros de pirimidina, assim como a oxidação de proteínas. Estes extratos encontra-se disponível em várias produtos de cuidados da pele.^[45,50]

- a semente de uva, que é extraída a partir da planta *Vitis vinífera* e é rica em proantocianidinas. Estes são potentes antioxidantes, e tem sido demonstrado serem melhores neutralizadores de ROS que as Vitaminas C e E. Um possível mecanismo de ação de fotoproteção das proantocianidinas, mostrou que estas são capazes de inibir a depleção de agentes de defesa antioxidantes, induzido por raios UVA. As sementes de uva estão atualmente incluídas em diversas formulações cosméticas para efeito anti-envelhecimento.⁴⁵

6.2.3 Carotenóides

As propriedades biológicas dos carotenóides são múltiplas; alguns estão relacionados com a sua função de pró-vitamina A e outros estão relacionados com as propriedades de enfraquecimento de energia de ROS. As últimas propriedades são particularmente importantes para os tecidos expostos à luz solar, como a pele e os olhos.⁵³

Neste grupo de antioxidantes encontram-se:

- **Betacaroteno:** é um antioxidante conhecido como clássico na composição dos protectores solares, além das vitaminas C e E. Este composto atua contra os

radicais livres induzidos pela radiação UV, de forma a proteger contra o eritema. Contudo, a sua grande utilização é feita a nível de suplementos.⁵⁰

- **Licopeno:** um poderoso antioxidante, e é um carotenóide que se encontra nas frutas vermelhas e nos vegetais, sendo responsável também pela cor que lhes é característica. Estudos em animais demonstraram também um efeito quimiopreventivo contra os tumores fotoinduzidos. Apesar de terem ainda sido feitos poucos estudos sobre o licopeno, este carotenóide encontra-se em diversas formulações cosméticas para os cuidados da pele.⁴⁵
- **Astaxantina:** é um pigmento xantófilo natural, capaz de captar ROS e inibir a acumulação de poliaminas livres induzidas por radiação UVA.⁴⁷
- **Luteína e Zeoxantina.** Foi reportado em estudos que estes dois carotenóides ajudam na protecção da pele contra os efeitos causados pela radiação UV. Eles reduzem ainda o risco de fotoenvelhecimento e fotocarcinogénese. Um estudo anterior em seres humanos mostrou que o consumo de ambos os carotenóides e a sua aplicação tópica pode proteger a pele de oxidação.⁵⁴
- **Fucoxantina.** Estudos feitos em animais mostraram o efeito protetor da fucoxantina sobre a pele contra os efeitos do fotoenvelhecimento. Os resultados mostraram que a aplicação tópica de fucoxantina suprime a expressão de mecanismos induzidos por UV na pele. Apesar da ação protetora solar de fucoxantina não desempenhar o papel mais importante no anti-fotoenvelhecimento, porque a absorção de UVB deste carotenóide é relativamente fraca, este achado pode ser útil na exploração de fucoxantina em cosméticos.⁵⁵

6.2.4 Outras substâncias antioxidantes

- **Extrato de *Broccoli*.** A aplicação tópica de extrato de bróculos resulta numa diminuição do eritema induzido pela luz solar. Este efeito induzido por UV não foi atribuído à absorção da radiação UV, mas sim para a produção de enzimas intracelulares capazes de defender as células contra os danos dos raios UV.

Assim, o efeito deste extrato dura mais tempo mesmo depois de este não mais estar presente na pele. O agente químico responsável por este efeito é o sulforafano, um composto de enxofre orgânico com propriedades anticancerígenas, antidiabéticas e anti-antimicrobianas.⁵⁰

- **Raíz de *Polygonum multiflorum*.** As suas propriedades antifotoenvelhecimento estão relacionadas com a sua atividade antioxidante celular. Estudos em animais revelaram que a aplicação tópica trinta minutos antes da exposição a radiação UV, inibiu fortemente o *stress* oxidativo e a destruição da enzima SOD. Além de antioxidante também possui propriedades antifúngicas e antimicrobianas.⁵⁰

É de notar, que além dos antioxidantes falados anteriormente, todos eles de origem botânica e com excelentes propriedades protetoras, existem outros, que também são utilizados em diversas formulações com vista na proteção tópica da radiação UV. Alguns dos mais utilizados são:

- **Coenzima Q10 (CoQ10) ou ubiquinona.** É um antioxidante lipossolúvel que é encontrado em todas as células humanas como um componente da cadeia respiratória, assim como em alimentos, por exemplo, peixe e marisco. Estudos mostraram que a CoQ10 suprime a expressão de collagenase, que se segue à exposição à radiação UVA. Apesar dos poucos estudos sobre o efeito tópico da CoQ10, ela não deixa de ser um antioxidante tópico utilizado em vários produtos cosméticos.⁴⁵
- **Cafeína e benzoato sódico de cafeína (cafeína-BS).** Estudos demonstram que a utilização destas duas substâncias como componentes dos protetores solares, é eficaz na inibição da formação de dímeros de timina no DNA induzidos pela radiação UVB, assim como na prevenção de lesões causadas pela mesma radiação, tais como o eritema solar. Revelam ainda aumentar a apoptose nas células de DNA lesadas pela radiação UVB.⁵⁶
- **PySer [N-(4-piridoxilmetileno)-L-serina].** Devido ao facto da exposição à radiação UV aumentar significativamente os níveis de ferro intracelular,

favorecendo a formação de ROS, torna-se necessário a introdução de agentes quelantes nas formulações destinadas à proteção solar. A PySer é um destes agentes e é um antioxidante que suprime a geração de ROS, cuja ação é mediada pelo sequestro de ferro.^[47,50]

- **Creatina:** sob a forma de fosfocreatina, é um reservatório metabólico de energia no músculo. O uso tópico deste aminoácido creatina tem-se mostrado revelador contra os danos causados pela radiação UV e contra o fotoenvelhecimento.⁴⁷
- **Selénio:** é um elemento essencial para a boa atividade da glutathione peroxidase e da tioredoxina redutase, duas enzimas que desempenham um papel importante do combate ao stress oxidativo. A aplicação tópica deste ativo pode fornecida sob a forma de L-selenometionina, que tem mostrado aumentar a dose de eritema mínimo.⁴⁶
- **Enzimas reparadoras do DNA.** Estas constituem uma forma de proteção muito importante pois promovem a habilidade da pele em reparar o DNA após exposição solar.⁵⁰

Destacam-se então:

- Fotoliase: é encontrada em plantas, répteis, anfíbios, marsupiais e pode ainda ser isolada a partir da cianobactéria *Anacystis nidulans*. Além de promover a reparação do DNA, diminui ainda a quantidade de dímeros de timidina induzidos pela radiação UV.^[47,50]

- T4 endonuclease: identifica os dímeros de ciclobutano-pirimidina, a principal fotolesão no DNA, e inicia o processo de reparação estimulando ainda a remoção destes dímeros. A aplicação de preparações lipossomais contendo esta enzima, previne a queimadura e é muito utilizada em doentes com xeroderma pigmentosum.^[47,50]

- **Oligonucleótidos de DNA:** podem melhorar a resposta celular à radiação, independentemente da existência prévia de danos no DNA. Os mais comumente analisados são os dinucleótidos de timidina. A aplicação tópica de

oligonucleótidos de timidina revelou diminuir a expressão da COX-2, aumentar a apoptose e reduzir significativamente os dímeros de pirimidina-ciclobutano formados durante a exposição à radiação UV.⁴⁷

- **Osmólitos:** solutos orgânicos cuja principal função é manter o volume celular, mas que também protegem as células contra agentes agressivos externos como por exemplo as ROS. A taurina e a ectoína fazem parte deste grupo de antioxidantes. Estudos demonstraram que taurina é capaz de inibir a síntese do fator de necrose tumoral α e a interleucina-10, enquanto a aplicação tópica da ectoína previne a depleção de células de Langerhans. Resultados de testes *in vitro* demonstrarem também que a ectoína reduz as mutações induzidas pela radiação UV, causadas nos fibroblastos.⁵⁰

Estudos recentes sugerem que combinações de diferentes antioxidantes parecem ter efeitos sinérgicos e, assim, uma melhor eficácia, quando comparados com um antioxidante utilizado sozinho. Além disso, há dados que sugerem que um benefício aditivo ou cumulativo pode ser derivado da combinação do uso oral e tópico de antioxidantes.⁴⁵

7. Tratamento do fotoenvelhecimento

No que respeita ao tratamento do fotoenvelhecimento, é muito importante realçar que este apenas se baseia numa redução, a longo ou médio prazo, dos sinais clínicos. O tratamento fundamenta-se sobretudo na prevenção do fotoenvelhecimento.

Já foi referido anteriormente, que existem vários princípios ativos com características que conferem um maior grau de proteção às formulações cosméticas. Neste capítulo, será feita uma abordagem aos princípios ativos que desempenham uma eficácia na redução dos sinais clínicos que surgem com o fotoenvelhecimento, assim como uma breve abordagem aos métodos estéticos que são usados no combate ao fotoenvelhecimento.

7.1 Nutricosméticos

Os nutricosméticos são suplementos alimentares com propriedades cosméticas, que unem a nutrição à saúde do corpo e da pele. Legalmente são considerados como produtos, embora funcionem como cosméticos. Possuem na sua composição vitaminas, minerais, aminoácidos ou outras substâncias à base de plantas e incorporam estes ingredientes nutracêuticos em sistemas de libertação sistémica.⁵⁸

O conceito é tratar a pele de dentro para fora e, atualmente é possível corrigir alguns defeitos do nosso corpo com este tipo de cosmético. O objetivo deste novo tipo de suplementos, no que diz respeito à pele, é o de proteger a pele dos efeitos do sol, melhorar a flacidez e atenuar os sinais exteriores do envelhecimento. Assim, estes suplementos podem também ser incluídos nos produtos destinados à prevenção do fotoenvelhecimento.⁵⁸

Apresentam vantagens, relativamente aos cosméticos de uso tópico, pois podem beneficiar toda a pele. No entanto, as maiores vantagens verificam-se quando estes suplementos são usados juntamente com os cosméticos que atuam via transdérmica.

Os principais princípios ativos utilizados neste tipo de suplemento são:

- **Ácido Hialurónico.** É um glicosaminoglicano não sulfatado e constitui um dos mais recentes princípios ativos introduzidos nos nutricosméticos. Tem uma ação hidratante, revitalizante e anti-rugas. Encontra-se maioritariamente na pele e ajuda a reter mais de 1000 vezes o seu peso em água no interior das células da pele, tornando-o um excelente hidratante. Na derme, ele regula o balanço hídrico, a pressão osmótica, a troca de iões, funciona ainda como um filtro e estabiliza estruturas da pele por interações eletrostáticas. Tudo isto resulta num aumento da suavidade da pele e diminuição das rugas.^[59,60]
- **Colagénio.** É uma proteína natural componente da pele; o colagénio do tipo I é o mais abundante na derme. Cerca de um terço do teor de proteínas no corpo são compostas por colagénio, que pode ser encontrado nos ossos, músculos e tecidos dos órgãos. O colagénio, a elastina e a queratina conferem à pele a sua resistência, elasticidade e estrutura. O corpo produz naturalmente o colagénio, mas essa produção está gradualmente comprometida como parte do processo natural de envelhecimento. Nos últimos anos a indústria começou a fabricar suplementos orais com colagénio. Os suplementos de colagénio podem ajudar a melhorar o aspeto geral da pele, suavizando as linhas finas e as rugas, removendo machas e aumentando a elasticidade da pele.⁶¹
- **β-caroteno e licopeno.** Estes compostos, como já foi referido antes, pertencem à classe dos carotenóides. Estudos confirmaram que uma dieta por um período extenso com estes ativos melhora a fotoproteção e aumenta ligeiramente a dose mínima de eritema.⁵⁰

O β-caroteno tem um levado poder antioxidante e por isso tem a capacidade de reduzir e de prevenir o seu aparecimento, além de que melhora também a hidratação da pele. O licopeno tem uma eficácia 100 vezes superior à vitamina E no combate ao ROS. Este carotenóide torna a pele mais hidratada e macia, e ainda atenuam o efeito das rugas e das manchas na pele.⁵⁸
- **Lactobacillus.** São probióticos e como tal interagem diretamente com o epitélio intestinal de modo a induzir a síntese de mensageiros, que são transportados pela corrente sanguínea até à pele e, desta forma, ativar as suas defesas

celulares. O *Lactobacillus johnsonii* foi o primeiro probiótico com eficácia clinicamente demonstrada na pele exposta aos raios UV. Alguns estudos demonstraram ainda que a associação deste probiótico com carotenóides como o β -caroteno e o licopeno, resultou numa recuperação mais rápida da função das células de Langerhans após exposição UV, menos alteração na morfologia e número de células e menor quantidade de células inflamatórias, o que implica um reforço na proteção imunológica da pele. ^[58,62,63]

- **Resveratrol.** É um flavonóide, já descrito anteriormente, que possui poderosa atividade antioxidante. ⁵⁸
- **Zinco.** Este metal juntamente com as Vitaminas C e E auxilia o sistema imunitário na formação de colagénio e elastina, melhorando assim o aspeto da pele fotoenvelhecida. ⁵⁸
- **Ácidos gordos insaturados.** Este tipo de ácidos é constituinte da barreira cutânea e estão envolvidos na manutenção e construção das membranas. Neste grupo incluem-se o Omega 3 e 6, como os mais utilizados em nutricosméticos. São ácidos gordos essenciais e por isso não são sintetizados pelo organismo. ⁶²
- **Vitaminas C e E.** Estas vitaminas são importantes neste tipo de suplemento pois têm um elevado poder antioxidante, como já foi referido, e assim auxiliam no combate ao stress oxidativo, induzido pela radiação UV. ⁶²
- **Selénio.** A L-seletemionina, formada pelo selénio, tem capacidade de neutralizar os radicais livres e apresenta ainda uma ação antioxidante. ⁶²
- **Extrato seco de mirtilo (*Vaccinium myrtillus*).** O Antho 50 é um ativo com 50% de antocianinas. O processo de extracção está patenteado, e minimiza os resíduos e substâncias químicas contidas neste extrato. Está classificado antes do extrato de chá verde a nível de poder antioxidante. Este apresenta também uma boa biodisponibilidade ao nível do estômago e do intestino. ⁶²
- **Lacto-lycopene®.** Este ativo, patenteado pela L’Oreal, é uma associação de licopeno com proteínas do leite, aumentando assim a sua biodisponibilidade. Este princípio ativo estimula a renovação celular e promove a assimilação e a difusão dos lípidos através da epiderme. ⁶²

- **Extrato de *Polipodyum leucotomos*.** Também já referido anteriormente, este é um extrato de uma planta da família das samambaias e com propriedades antioxidantes muito potentes. De entre todas as atividades fotoprotetoras que apresenta, ainda protege a pele contra manchas escuras, e contribui para a prevenção de rugas e aspereza cutânea.⁶²
- **Cacau em pó orgânico.** É rico em polifenóis, mais propriamente flavonóides. A sua ingestão aumenta o fluxo sanguíneo dos tecidos cutâneos e subcutâneos, aumenta a densidade da pele e portanto a sua hidratação, aumenta a espessura da epiderme, diminui a aspereza da pele e a descamação. É ainda capaz de neutralizar os radicais livres induzidos pela radiação solar, prevenindo a pele do fotoenvelhecimento.⁶²

Existem diversos princípios ativos que podem ser incorporados num nutricosmético. Tal como os fotoprotetores tópicos, os nutricosméticos, que não deixam de ser um tipo de fotoproteção oral, também tendem a conter uma combinação de substâncias, principalmente antioxidantes.⁵⁰

É de realçar o facto de que estes produtos não devem substituir o uso de cremes e outros protetores tópicos, pois apenas atenuam os efeitos da radiação solar e melhoram o aspeto da pele. Estes complementos dietéticos aumentam de um modo geral a tolerância da pele à luz, mas devem funcionar como um complemento ou adjuvante dos produtos tópicos, principalmente para pessoas com pele muito sensível ou irritada.⁶²

Atualmente existe no mercado uma variada gama de nutricosméticos ao alcance do público, contendo diferentes associações de princípios ativos, consoante o efeito para que são formulados. Alguns destes suplementos podem então ser utilizados como uma forma de prevenção e de tratamento do fotoenvelhecimento. Como exemplo temos os suplementos da Innéov®, da Heliocare® e do Purelogical® que são bastante conhecidos.

A Innéov® é uma das marcas mais conhecidas deste tipo de suplementação, tendo de momento um suplemento anti-idade celular, que tem na sua composição um poderoso sistema antioxidante, selénio com vitamina C, e um concentrado nutricional de preparação para o sol, que contém uma associação de β -caroteno e Lacto-licopeno.⁶⁴

A Heliocare® é uma gama de produtos tópicos e orais que tem como base a proteção da pele contra os danos causados pelo sol e envelhecimento. A gama utiliza o Fernblock, uma tecnologia baseada no extrato de *Polypodium leucotomos*.⁶⁵

O Purelogical® é uma marca que se baseia principalmente no uso de colagénio e contém na sua gama, suplementos orais à base de colagénio e ainda outros produtos para aplicação tópica.⁶⁶

7.2 Cosméticos e Cosmecêuticos

Entende-se por produto cosmético qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou de corrigir os odores corporais.⁶⁷

Cosmecêutico é um termo ainda não reconhecido pelas agências reguladoras, constituindo uma classe de produtos tópicos situados, segundo o seu mecanismo de ação, entre os cosméticos e os produtos farmacêuticos. A indústria cosmética define-os como produtos cosméticos que proporcionam benefícios “semelhantes” aos dos medicamentos.¹²

Os cosméticos e cosmecêuticos são produtos bastante utilizados, no dia-a-dia, para os cuidados de pele e higiene diária e ainda na prevenção e tratamento do fotoenvelhecimento. É possível hoje em dia manter a pele limpa e hidratada e, ao mesmo tempo, prevenir e tratar os danos causados pelos agressores externos como o

sol, pois as formulações cosméticas podem conter uma variada combinação de princípios ativos.

Os princípios ativos mais utilizados no tratamento do fotoenvelhecimento apresentam-se abaixo descritos.

- **Retinóides:** são derivados da vitamina A que embora tenham propriedades teratogénicas também têm capacidades anti-tumorais. Na epiderme os retinóides normalizam o ciclo de vida dos queratinócitos e também a propagação dos melanossomas. Na derme, aumentam a síntese de colagénio, elastina e glucosaminoglicanos.^[68,69]

O ácido retinóico ou tretinoína é considerado um dos mais poderosos compostos no tratamento do fotoenvelhecimento. O facto de ser pouco tolerado faz com que apenas possa ser utilizado em manipulados. Este ácido trata linhas finas e manchas, mas deve ser usado com precaução a fim de evitar a produção de efeitos indesejáveis, tais como a sensação de picadas na pele e queimaduras.⁶⁹

O retinol ou vitamina A, utilizado topicamente, apresenta uma ação reduzida quando comparado ao ácido retinóico e ao retinaldeído. No entanto, o facto de este ser melhor tolerado que o ácido retinóico faz com que seja permitida a sua utilização em cosméticos. O retinol tem também uma ação antioxidante.⁶⁹

O retinaldeído é uma forma intermediária formada durante a conversão do retinol em ácido retinóico e apresenta benefícios na redução de rugas.⁶⁹

No geral os retinóides são compostos muito potentes e por isso doses tópicas abaixo de 1% são por vezes suficientes para produzir efeitos significativos.⁶⁹

- **Alfa hidroxiácidos (AHA):** é outro grande grupo de princípios ativos muito utilizados no tratamento do fotoenvelhecimento. Há vários tipos destes ácidos, sendo os mais utilizados o glicólico, láctico, málico, pirúvico e ácidos tartáricos.⁶⁹ Os AHA são amplamente utilizados no peeling químico, para exfoliação do estrato córneo, e em formulações cosméticas como estimulantes da renovação celular. O seu mecanismo de ação ainda não está totalmente clarificado,

contudo uma das hipóteses sugeridas é que estes reduzem os níveis do cálcio na epiderme e, através da quelação, removem os iões da aderência das células, resultando em descamação.⁶⁹

Estudos em animais revelaram que o tratamento com ácido glicólico aumentou a taxa de proliferação celular na epiderme e ainda a sua espessura. De estudos com o ácido láctico, resultaram num aumento da firmeza e espessura tanto da epiderme como da derme assim como, no melhoramento da suavidade e na aparência das rugas e linhas finas.⁷⁰

- **Ácido alfa-lipóico (ALA):** é um ácido com propriedades anti-inflamatórias e age como um esfoliante, possivelmente ajudando na redução da rugosidade da pele, rugas e lentigos. No entanto não tem um efeito fotoprotetor.⁶⁹
- **Vitamina C ou ácido ascórbico:** é muito usada em formulações tópicas, devido ao seu efeito estimulante da síntese de colagénio, além de apresentar ainda propriedades antioxidantes. Ela inibe a tirosinase, reduzindo áreas com hiperpigmentação e confere alguma proteção UV devido às suas propriedades antioxidantes. Uma das preocupações acerca da adição de ácido ascórbico em cosmecêuticos, é que este é instável na formulação e também não está claro quanto tempo a molécula permanece intacta na pele.⁶⁹
- **Idebenona:** é o análogo sintético da coenzima Q10 e tem propriedades mais fortes que esta e muitos outros antioxidantes conhecidos. Um estudo em humanos demonstrou que a aplicação tópica deste composto na pele fotodanificada, apresentou efeitos positivos como redução da rugosidade, secura da pele, linhas finas e rugas.⁴⁵
- **Niacinamida ou nicotinamida:** é uma forma da vitamina B3, uma vitamina hidrossolúvel essencial para o organismo humano. É um poderoso e bem tolerado antioxidante que reduz a perda de água pela epiderme. Estudos comprovaram que reduz as rugas, hiperpigmentação e ainda promove a elasticidade da pele. ^[68,69]
- **CoffeeBerry®:** é o nome dado ao antioxidante que contém polifenóis, e é extraído do fruto da planta do café *Coffea arabica*. Tem demonstrado ser um antioxidante mais forte que o chá verde, extrato de romã, vitaminas C e E. Foi

estudado o seu uso por um período superior a seis semanas e revelou melhorar significativamente a hiperpigmentação, rugas, linhas finas e a aparência geral da pele.⁴⁵

Além destes compostos existem muitos outros utilizados em formulações ditas antienvelhecimento e com vista no tratamento. A maior parte dos antioxidantes são um exemplo, e já foram referidos no capítulo anterior. Novos ativos estão também cada vez a mais a ser descobertos e estudados.

7.3 Tratamentos estéticos - breve abordagem

Ainda no contexto do tratamento do fotoenvelhecimento e numa ótica diferente estão os tratamentos estéticos, como a colocação de Botox®, os peelings, os preenchimentos cutâneos e as terapias com laser.

O Botox® (toxina botulínica) vem sendo usado há vários anos nos tratamentos de estética para o fotoenvelhecimento para corrigir rugas. Ele atua impedindo a contração dos músculos faciais que dão origem às rugas. Os principais locais da face onde pode ser utilizado são a região frontal (testa), a glabella (entre os supercílios) e região peri-orbitária ("pés de galinha"). Os resultados começam a aparecer em 48h e atingem o efeito máximo em duas semanas.⁷¹

O peeling químico consiste na aplicação tópica de determinadas substâncias químicas, capazes de provocar reações que vão desde de uma leve descamação até necrose da derme, com remoção da pele em diferentes graus. Isso significa que haverá descamação e troca da pele, atuando no tratamento de manchas, acne e envelhecimento cutâneo. Estes peelings podem ser superficiais, médios e profundos.⁵

O peeling superficial atua na epiderme, que é a camada mais superficial da pele e não apresenta grandes problemas após sua aplicação. O peeling médio provoca destruição dos tecidos, removendo parcial ou totalmente a epiderme, atingindo o nível da derme papilar. Apresenta poucos riscos e complicações. O peeling profundo destrói

totalmente a epiderme, e sua profundidade atinge até o nível da derme reticular. Apresenta riscos maiores de complicações, como hipocromias (manchas claras), hiperpigmentações (manchas escuras) e cicatrizes.⁵

O preenchimento cutâneo é uma técnica utilizada para a correção de sulcos, rugas e cicatrizes. Consiste na injeção de substâncias sob a área da pele a ser tratada elevando-a e diminuindo a sua profundidade, com consequente melhora do aspecto. Entre as substâncias mais utilizadas para realizar o preenchimento cutâneo estão o ácido hialurônico e o metacrilato.⁷²

Uma outra linha de pesquisa de substâncias para preenchimento, busca o estímulo à produção de colagénio pelo organismo, que será o responsável pelo preenchimento das rugas. Entre eles estão o ácido polilático e a hidroxiapatita de cálcio. A lipoescultura é uma variação desta técnica, na qual se retira gordura de uma área do corpo onde esteja em excesso (através de lipoaspiração) e se injeta sob a ruga elevando-a.⁷²

Os tratamentos a laser, consistem na aplicação local de uma luz com um comprimento de onda bem definido, e atuam principalmente na pigmentação da pele ajudando a combater manchas, melanoses solares e sardas. Dentro destes tratamentos encontram-se o RubiLaser, a Luz Intensa Pulsada e o Laser LuxFractional 1540.⁷³

8. Conclusão

Tal como nos outros sistemas de órgãos, tem sido demonstrado que o envelhecimento da pele tem um componente intrínseco e uma variável ambiental que denomina o fotoenvelhecimento.⁷⁴

O fotoenvelhecimento tem como principal causa a radiação ultravioleta do sol. Esta radiação, para além do fotoenvelhecimento, está relacionada a outros danos graves no organismo, podendo mesmo induzir a formação de cancro na pele. É então necessário recorrer a alguns métodos de proteção.

O método mais efetivo de prevenir o fotoenvelhecimento e as agressões que este pode causar na pele, é evitar a exposição direta aos raios ultravioleta, fazendo uso de barreiras físicas como o vestuário adequado, chapéu e óculos de sol.¹⁶

Os protetores solares são a medida de fotoproteção mais comumente utilizada pela população. Estes incluem na sua formulação filtros solares, que atuam na gama das radiações UVA e UVB, por mecanismos de absorção ou reflexão. Foi sugerido ainda, que a introdução de substâncias como os antioxidantes nas formulações com vista à proteção solar, aumentam o seu fator de proteção.

Para além destas medidas de fotoproteção tópica, foram desenvolvidas mais recentemente formas de proteger a pele, através da administração oral de suplementos, os chamados, nutricosméticos. Estes suplementos destinam-se à proteção e também ao dito tratamento do fotoenvelhecimento, pois contêm princípios ativos com capacidades de proteger a pele dos efeitos da radiação solar e ainda melhorar o seu aspeto exterior. No entanto, é necessário salientar que estes não se destinam a substituir os protetores solares tópicos e sim devem ser utilizados como um adjuvante à proteção solar e ao tratamento do fotoenvelhecimento.

No que diz respeito ao tratamento do fotoenvelhecimento, existem vários grupos de princípios activos destinados a essa finalidade, que podem ser incluídos em produtos cosméticos, como os retinóides, os AHA, os antioxidantes, entre outros. Estas

substâncias destinam-se apenas a reduzir os sinais clínicos do fotoenvelhecimento, como por exemplo as manchas, rugas e flacidez.

Por outro lado, estão ainda os tratamentos estéticos. Os peelings, a aplicação de Botox, o preenchimento cutâneo os tratamentos a laser representam outras medidas usadas no combate ao fotoenvelhecimento. Estas medidas, por serem de curto prazo revelam-se mais eficazes, no entanto não são as mais utilizadas pela população porque são medidas de tratamento mais dispendiosas.

Torna-se então necessário continuar os estudos nesta área, pesquisar e desenvolver novas estratégias fundamentais para garantir a proteção e o tratamento adequados ao fotoenvelhecimento.

Referências bibliográficas

1. Santos, Ivan. Cancro de Pele. Disponível em: http://www.sbcancer.org.br/home2/site/index.php?option=com_content&view=article&id=109:cancer-de-pele&catid=29&Itemid=123. Acedido a 27 de Agosto de 2014.
2. EADO.(2011).Fotoenvelhecimento. Disponível em: <http://www.euromelanoma.org/portugal/photoaging>.
3. GJ F, Kang S, Varani J, et al. Mechanisms of photoaging and chronological skin aging. *Arch Dermatol*. 2002;138(11):1462-1470.
4. Masnec S, S.Poduje. Photoaging. *Coll Antropol*. 2008;32(2):177-80.
5. Lima, Roberto.Envelhecimento cutâneo. Disponível em: http://www.dermatologia.net/novo/base/estetica/est_fotoenv.shtml.Acedido a 27 de Agosto de 2014.
6. Pallela R, Na-Young Y, Kim S-K. Anti-photoaging and photoprotective compounds derived from marine organisms. *Mar Drugs*. 2010;8(4):1189-202.
7. MacNeal, Robert.(2014).Estrutura e função da pele. Disponível em: http://www.merckmanuals.com/home/skin_disorders/biology_of_the_skin/structure_and_function_of_the_skin.html.Acedido a 28 de agosto de 2014.
8. Envelhecimento cutâneo. Disponível em: <http://www.dermoteca.com/pt-pt/institucional/saude/envelhecimentocutaneo.aspx>.Acedido a 28 de agosto de 2014.
9. Flament F, Bazin R, et al. Effect of the sun on visible clinical signs of aging in Caucasian skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2013;6:221-32.
10. Envelhecimento cutâneo. Disponível em: <http://www.dermatofuncional.pt/envelhecimento-cutaneo>.Acedido a 28 de Agosto de 2014.
11. SBCE.(2010).Fotoenvelhecimento. Disponível em: <http://www.sbce.org.br/pagina/1718>.Acedido a 28 de Agosto de 2014.
12. Bagatin E. Mecanismos do envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmecêuticos. *Rev Bras Med*. 2009;5-11.
13. Pereira SP, Assumpção C, et al. Eficácia in vitro e clínica do uso cosmético tópico de fitoestrógenos em pele fotoenvelhecida. 2012:137-149.

14. Moraes, Heleno.(2011).Mecanismos fundamentais da lesão celular. Disponível em:
http://www.pathology.com.br/metodos/mecanismos_lesao_celular.htm.Acedido a 29 de Agosto de 2014.
15. Pupo M. Mecanismo da formação de rugas. *Cosmet Ingredients*. 2011:6-9.
16. Costa A, Montagner S. Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *An Bras Dermatol*. 2009;84(3):263-269.
17. Fialho M, Meyer P, Cruz L. Fotoenvelhecimento. *Fisioter Ser*. 2007;2.
18. Balogh TS, Pedriali CA, Kaneko TM. Proteção à radiação ultravioleta : recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. *An Bras Dermatol*. 2011;1:732-742.
19. Walterova D, Vostalova J, Svodova A. Ultraviolet light induced alteration to the skin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2006;150(1):25-38.
20. Walterova D, Vostalova J, Svodova A. Natural Phenolics in the prevention of UV-induced skin damage. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2003;147(2):137-145.
21. Noronha, MDE. Tendências mais recentes na fotoproteção. 2014. 81 f. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Lusófona. 2014.
22. Mota JP, Barja PR. Classificação dos fototipos de pele: análise fotoacústica versus análise clínica. *UNIVAP/IP&D/FASBio*. 2002:2561-2564.
23. Baumann L. Sistema Baumann de classificação da pele. *Rev Bras Med*. 2008;65:29-32.
24. Dreno B, Fischer T, et al. Management of skin ageing. *Eur J Dermatol*. 2008;18(4):444-451.
25. Radiação Solar: Efeitos Benéficos, Nocivos e Proteção. Disponível em:
<http://www.ricardoboggio.com.br/artigos/PDF/radiacao.pdf>. Acedido em 10 de Setembro de 2014.
26. Roche.Vitaminas e antioxidantes.Disponível em: <http://www.roche.pt/e-books/files/pdfs/vitaminas10.pdf>. Acedido a 21 de Setembro de 2014.
27. Lilian L, Eliza M, et al. Radicais Livres e o Envelhecimento Cutâneo. *Acta Farm Bonaerense*. 2004;23(3):418-426.

28. Rastogi RP, Kumar A, Richa, et al. Molecular mechanisms of ultraviolet radiation-induced DNA damage and repair. *J Nucleic Acids*. 2010;2010:592980.
29. Gilchrest BA, Park H, et al. Mechanisms of Ultraviolet Light-Induced Pigmentation. 1996;63(1):1-10.
30. Helena M, Castro DF, Oliveira VR. A importância do uso do filtro solar na prevenção do fotoenvelhecimento e do câncer de pele. *Revista Científica da Universidade de Franca*. 2006;6(1):59-66.
31. Lima R. Estética. Available at: <http://www.dermatologia.net/novo/base/estetica/hidratacao.shtml>. Acedido a 28 de Setembro de 2014.
32. Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: a review of the current and future technologies. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):31-47.
33. Steiner D, Shalka S. Fotoproteção no Brasil. Sociedade Brasileira de Dermatologia. 2012.
34. Gontijo G, Pugliesi M, Araújo F. Fotoproteção. *Surgical and Cosmetic Dermatology*. 2009;1(4):186-192.
35. Ministério da Saúde. (2008). Exposição solar e o cancro de pele. Disponível em: http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/doencas/cancro/sol_prevencao.htm. Acedido a 24 de Setembro de 2014.
36. Moyal D. The development of efficient sunscreens. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(7):31-34.
37. Schalka S, Addor F. Protetores solares: revisão. *Rev Bras Med*. 65:6-11.
38. Chorilli M, Udo MS, et al. Desenvolvimento e estudos preliminares de estabilidade de formulações fotoprotetoras contendo Granlux GAI-45 TS. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*. 2006;27(3):237-246.
39. Rai R, Shanmuga S, Srinivas C. Update on photoprotection. *Indian Journal of Dermatology*. 2012; 57(5):335-342.
40. Walters K, Roberts M. *Dermatologic, Cosmeceutic, and Cosmetic Development: Therapeutic and Novel Approaches*. New York: Informa healthcare, Ed.; 2008:424.
41. Khury E, Borges E. Protetores Solares. *Espec Dermatologia e Cosm* 4. 68:4-18.

42. The comission of the European Communities.Comission Recommendation of 22 September 2006 on the efficacy of sunscreen products and the claims made relating thereto. *Off J Eur Union*. 2006:39-43.
43. Osterwalder U, Sohn M, Herzog B. Global state of sunscreens. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2014;30(2-3):62-80.
44. Matsui MS, Hsia A, Miller JD, et al. Non-sunscreen photoprotection: antioxidants add value to a sunscreen. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2009;14(1):56-9.
45. Allemann I, Baumann L. Antioxidants Used in Skin Care Formulations. *Skin Therapy Lett*. 2008;13(7):5-8.
46. Pandel R, Poljšak B, et al. Skin photoaging and the role of antioxidants in its prevention. *ISRN Dermatol*. 2013;2013:930164.
47. Gonzalez S, Gilaberte Y, et al. Current Trends in Photoprotection - A New Generation of Oral Photoprotectors.*Open Dermatology journal*. 2011:6-14.
48. Behling EB, Sendão MC. Flavonóide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. *Alim Nutr*. 2004;15(3):285-292.
49. Byun S, Park J, Lee E, et al. Src kinase is a direct target of apigenin against UVB-induced skin inflammation. *Carcinogenesis*. 2013;34(2):397-405.
50. Gilaberte Y. Update on Photoprotection. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101(8):659-672.
51. Pandey KB, Rizvi SI. Resveratrol May Protect Plasma Proteins from Oxidation under Conditions of Oxidative Stress. *J Braz Chem Soc*. 2010;21(5):909-913.
52. Serafini MR, Detoni CB, et al. UVA-UVB Photoprotective Activity of Topical Formulations Containing Morinda citrifolia Extract. *Biomed Res Int*. 2014;2014:587819.
53. Stahl W, Sies H. β -Carotene and other carotenoids in protection from sunlight. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(5):1179S-84S.
54. Pongcharoen S, Warnnissorn P, et al. Protective effect of silk lutein on ultraviolet B-irradiated human keratinocytes. *Biol Res*. 2013;46(1):39-45.
55. D’Orazio N, Gemello E, et al. Fucoxantin: a treasure from the sea. *Mar Drugs*. 2012;10(3):604-16.
56. Lu Y-P, Lou Y-R, et al. Caffeine and caffeine sodium benzoate have a sunscreen effect, enhance UVB-induced apoptosis, and inhibit UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice. *Carcinogenesis*. 2007;28(1):199-206.

57. Paris C. (2014). Patentes e ativos. Disponível em: <http://pt.caudalie.com/patentes-e-ativos/as-nossas-patentes-e-ativos/resveratrol.html#patent-yourskin-content>. Acedido a 30 de Setembro de 2014.
58. Brandão D. Nutricosméticos na beleza. *Estet viva*. 2010;20-23.
59. Grammenou E. Nutricosmetics: A New Way to Beauty. *GCI Mag*. 2008.
60. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid - A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(3):253-258.
61. Zague V, Freitas V De, et al. Collagen Hydrolysate Intake Increases Skin Collagen Expression and Suppresses Matrix Metalloproteinase 2 Activity. *J Med Food*. 2011;14(6):618-624.
62. Nutricosméticos. *Cosmet e Perfum*. 20-33.
63. Teixeira S. Fotoproteção. *Rev Bras Med*. 2010;67(4).
64. Innéov. Todos os produtos. Disponível em: <http://www.inneov.pt/Todos-os-produtos/Todos-os-produtos/ap.aspx>. Acedido a 30 de Setembro de 2014.
65. Heliocare. About Heliocare. Disponível em: <http://www.heliocare.com/about-heliocare>. Acedido a 30 de Setembro de 2014.
66. Purelogical. Gama de produtos. Disponível em: <http://www.purelogical.pt/shop/skincare-collection?redirectarticleID=295>. Acedido a 30 de Setembro de 2014
67. Infarmed. Cosméticos. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/COSMETICOS>. Acedido a 26 de Setembro de 2014.
68. Chen AC, Damian DL, Halliday GM. Oral and systemic photoprotection. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;30(2-3):102-11.
69. Ramos-e-Silva M, Celem LR, et al. Anti-aging cosmetics: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2013;31(6):750-8.
70. Lorencini M, Brohem C, et al. Active ingredients against human epidermal aging. *Ageing Res Rev*. 2014;15:100-15.
71. Allergan. (2014). Botox. Disponível em: <http://www.botox.com/>. Acedido a 26 de Setembro de 2014.

72. Lima, Roberto. Preenchimento cutâneo. Disponível em:
http://www.dermatologia.net/novo/base/estetica/est_preench.shtml. Acedido a 26 de Setembro de 2014.
73. Pereira, João. Tratamentos. Disponível em: <http://www.derm.com.br/488/como-prevenir-o-fotoenvelhecimento/>. Acedido a 26 de Setembro de 2014.
74. Yaar M, Eller MS, Gilchrest B. Fifty years of skin aging. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2002;7(1):51-8.
75. Estrutura da pele. Disponível em:
<http://pequenoscientistassanjoanenses.wordpress.com>. Acedido a 27 de Agosto de 2014.